

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-281252

(43)Date of publication of application : 10.10.2001

(51)Int.Cl.

G01N 33/566
G01N 33/53
G01N 35/10
// G01N 1/10
G01N 35/02

(21)Application number : 2000-100395

(71)Applicant : INST OF PHYSICAL & CHEMICAL RES
ST RESEARCH KK

(22)Date of filing : 03.04.2000

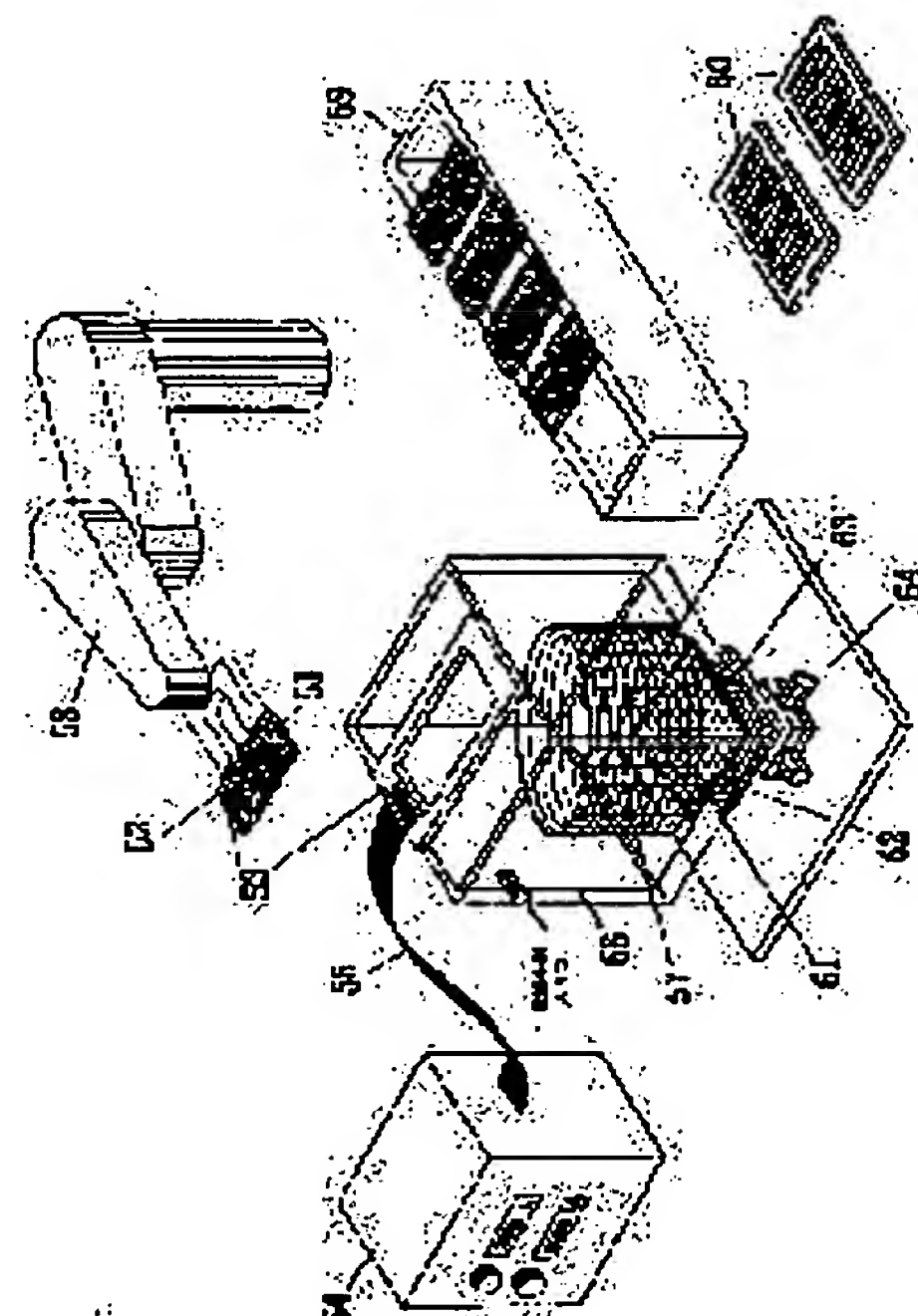
(72)Inventor : YAMAGATA YUTAKA
INOUE KOZO

(54) MICRO ARRAY-CREATING DEVICE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a device for creating a high-density micro array consisting of spots ranging from several tens of μm to several μm with the samples of cDNA and protein that are prepared separately as a target.

SOLUTION: The micro array-creating device is provided with an electro spray means for successively and electrostatically atomizing a plurality of solutions containing each of a plurality of biologically active types of samples, a support means for supporting a plurality of sample chips 62 where a sample in the solution being atomized from the electro spray means is deposited, a mask means that is arranged between the electro spray means and the support means, and has the same number of sample chips for selectively and simultaneously deposits the sample at a specific position corresponding to the plurality of sample chips, and a traveling means for simultaneously creating the plurality of micro arrays by relatively moving the sample chip-supporting means and the mask means, and at the same time depositing a plurality of samples on each of the plurality of sample chips. This device can mass-produce high-density micro arrays inexpensively.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

BEST AVAILABLE COPY

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The electrospray means which carries out electrostatic atomization of two or more solutions containing two or more each of the sample of a class which are activity biologically one by one, The support means which supports two or more sample chips which the sample in the solution sprayed from this electrospray means deposits, A mask means to have the hole of the number of said sample chip, and the same number so that coincidence may be made to deposit said sample on the position to which it is arranged between said electrospray means and said support means, and said two or more sample chips correspond alternatively, Microarray production equipment equipped with a migration means to make deposit said two or more samples on each of two or more of said sample chips, and to produce two or more microarrays to coincidence while moving relatively said sample chip support means and mask means.

[Claim 2] Microarray production equipment according to claim 1 characterized by equipping said electrospray means with the single capillary which has an electrode, and a liquid supply means to supply said two or more solutions which contain two or more samples of a class, respectively to this capillary one by one.

[Claim 3] Microarray production equipment according to claim 2 characterized by establishing a washing means to wash said capillary before supply of the following solution after spraying of a certain solution.

[Claim 4] Microarray production equipment according to claim 1 characterized by equipping said electrospray means with a means to hold two or more multi-capillary cassettes holding two or more capillaries which have the electrode by which each holds two or more solutions containing said two or more samples, and each is alternatively connected to the power source for electrostatic atomization, and a means to switch the multi-capillary cassette of these plurality one by one, and to convey to an electrospray location.

[Claim 5] Microarray production equipment given in any of claims 1-3 characterized by establishing a pressurization means to supply pressurization air to said capillary and to convey a solution at the tip of a capillary in carrying out electrostatic atomization to said electrospray means they are.

[Claim 6] Microarray production equipment according to claim 4 characterized by establishing a pressurization means to supply pressurization air to all the capillaries of said multi-capillary cassette at coincidence, and to convey a solution at the tip of these capillaries in carrying out electrostatic atomization to said electrospray means.

[Claim 7] Microarray production equipment according to claim 4 characterized by establishing the means which carries out temperature control of two or more solutions held in the multi-capillary cassette currently these-held to a means to hold said two or more multi-capillary cassettes.

[Claim 8] Microarray production equipment given in any of claims 1-7 characterized by preparing the guard ring and shielding which prevent that the matter by which electrostatic atomization is carried out to said erection spray means from said capillary is spread they are.

[Claim 9] Microarray production equipment given in any of claims 1-8 characterized by making larger than the size of the side which counters said support means size of the side which counters said electrospray means of the hole of said mask means they are.

[Claim 10] Microarray production equipment according to claim 9 characterized by equipping said mask means with the collimating ring which converges the particle in the aforementioned hole electrostatic in one.

[Claim 11] Microarray production equipment according to claim 10 characterized by inserting collimating of said mask means between the insulator layers of a pair.

[Claim 12] Microarray production equipment given in any of claims 1-11 characterized by equipping the

migration means to which said sample chip support means and mask means are moved relatively with the X-Y stage or XYZ stage to which said sample chip support means is moved to a mask means they are.

[Claim 13] Microarray production equipment given in any of claims 1-12 characterize by have two or more spacers which have the sample spot which fixed to said sample chip of a mask means , and the field which counters [near / each / two or more holes formed in said mask means] , and was already deposited , the configuration in which it does not interfere , and a dimension they are .

[Claim 14] Microarray production equipment given in any of claims 1-13 characterized by having a migration means to make deposit said two or more samples on each of two or more of said sample chips, and to produce two or more microarrays to coincidence while moving relatively said capillary, and said sample chip support means and a mask means they are.

[Claim 15] Microarray production equipment given in any of claims 1-14 characterized by having a means to surround in a case the space where electrospray is performed at least, and to pass pure dry air through this case they are.

[Claim 16] Microarray production equipment given in any of claims 1-15 characterized by making said sample chip from the non-conductive matter which coated the conductive matter, or the conductive matter, and being grounded they are.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the microarray production equipment (microphone ROARE year) which produces the microarray (a DNA chip, a protein chip, organic compound chip) which is developing quickly in recent years.

[0002]

[Description of the Prior Art] In recent years, the base sequence of genomes, i.e., all genes, such as various bacteria and yeast, is going to be determined, and the human genome base sequence is also going to be altogether determined as the near future. Rapid progress of such genome science enables the functional elucidation of the protein produced with each determined gene and each gene. The number of genes is called about 100,000 by about 6200 Homo sapiens with yeast, and the technique in which a huge number of a gene, protein, etc. can be treated at once is needed for the functional elucidation of each gene and protein. It is observed as a technique which fills the purpose, and a "microarray" technique is developing rapidly in recent years. The purpose of this technique tends to realize the experiment system of high density by compounding many oligonucleotides on substrates, such as slide glass, or making cDNA and protein fix. For example, the experiment system which is made to produce and carry out hybridization of the cDNA spot of all genes (genome) on one slide glass, makes reinforcement of hybridization an index, and measures each amount of gene expression is built.

[0003] For example, the DNA chip which contains the oligonucleotide compounded on the substrate in 1000 or more 2 1cm is indicated by the U.S. Pat. No. 5445934 number. On the other hand, the approach of carrying out the spot of the cDNA solution on slide glass using a pin is indicated by Nature JIENE tick supplement Vol.21 (p25 [besides January 1999 and p33-37-atrick O.Brown] - 32;David D.L.Bowtell). Moreover, vibration is given to U.S. Pat. No. 5807522 by the solenoid, and the approach of carrying out the spot of the cDNA solution on slide glass is indicated.

[0004] It is (1) as the conventional microarray production approach. Optical lithography method (2) The micro spotting method (3) The ink jet method is learned. (1) is a semi-conductor manufacturing method and the approach of compounding an oligonucleotide on a substrate with the same technique (optical lithography). (2) is the approach of carrying out the spot of the cDNA etc. on a substrate mechanically using a pin etc. (3) is an approach at which cDNA etc. is made dropped from a small nozzle using a piezoelectric device etc.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] According to the approach of (1), one spot can be made at about 50 - 25-micrometer spacing, and the microarray of high density can be produced. However, by this approach, since an oligonucleotide is compounded on that substrate, it is inapplicable to cDNA prepared separately. Furthermore, the photo mask takes [a design and production] time amount and is expensive. Although cDNA prepared separately is applicable by the approach of of (2) and (3), since the spot is too as large as about 300-150 micrometers, it is difficult to make the microarray of high density. Moreover, although it is suitable for making a little chip since it is based on mechanical actuation, it is not suitable for making a lot of chip. When the magnitude of a spot is set to 50 micrometers from 200 micrometers, the amount of a required sample also has count of ending with about 1/100 (reference Nature JIENE tick supplement Vol.21 (others [Cheung / January, 1999, and / p15 - 19;Vivian G.Cheung])). Therefore, it is one of the very important problems which should be solved whether in utilization of a microarray, which makes a spot small and the array of high density can be formed.

[0006] In order to perform the functional elucidation of a lot of gene and protein and to employ these

knowledge in actual applications, such as a diagnosis of the development and the disease of a new drug, and selection of the optimal drugs to each patient, efficiently, high density and the approach of producing cheaply are smaller required in the microarray which consists of cDNA or protein. Therefore, the purpose of this invention is offering the equipment which produces the high density microarray which consists of a spot with a magnitude of dozens of micrometers to several micrometers for the sample of the cDNA and protein which were prepared separately.

[0007] The PCT international public presentation WO 98/58745 and reference Analytical Chemistry The approach and equipment solidified the shape of a film and in the shape of a spot on a substrate, holding the bioactive of biopolymers, such as a nucleic acid and protein, by electrospray (electrostatic atomization) are indicated by Vol.71 (1999, p1415-1420, and p3110-3117; others [Morozoff]). Moreover, the approach and equipment which makes many very small spots to coincidence are also indicated by changing various conditions. However, with these approaches and equipments, the microarray which arranges many samples in the target location only by using the filter which already has mesh-like structure is unproducible.

[0008]

[Means for Solving the Problem] This invention develops these knowledge and offers the equipment which produces the high density microarray of cDNA and protein with the pattern of arbitration. The electrospray means which carries out electrostatic atomization of two or more solutions containing two or more each of the sample of a class whose microarray production equipment by this invention is activity biologically one by one, The support means which supports two or more sample chips which the sample in the solution sprayed from this electrospray means deposits, A mask means to have the hole of the number of said sample chip, and the same number so that coincidence may be made to deposit said sample on the position to which it is arranged between said electrospray means and said support means, and said two or more sample chips correspond alternatively, It is characterized by having a migration means to make deposit said two or more samples on each of two or more of said sample chips, and to produce two or more microarrays to coincidence, moving relatively said sample chip support means and mask means. Furthermore, the microarray production equipment by this invention is the PCT [after moving the capillary to the electrospray core and making a high voltage power supply contact in the case of electrospray] international public presentation WO 98/58745, and reference Analytical Chemistry. It is characterized by carrying out by the approach indicated by Vol.71 (1999, p1415-1420, and p3110-3117; others [Morozoff]).

[0009] moreover, the 1st operative condition of this invention -- the microarray production equipment twisted like is characterized by equipping this electrospray means with the single capillary which has an electrode, and a liquid supply means to supply said two or more solutions which contain two or more samples of a class, respectively to this capillary one by one. Moreover, a washing means to wash a capillary before supply of the following solution after spraying of a certain solution may be established if needed. furthermore, the 2nd operative condition of this invention -- the microarray production equipment which twists like is characterized by to be equipped said electrospray means with a means hold two or more multi-capillary cassettes holding two or more capillaries which have the electrode by which each holds two or more solutions containing two or more of said samples, and each is alternatively connected to the power source for electrostatic atomization, and a means switches the multi-capillary cassette of these plurality one by one, and convey to an electrospray location. Furthermore, the microarray production equipment by this invention is characterized by establishing a pressurization means to supply pressurization air to said capillary and to convey a solution at the tip of a capillary, when both embodiments carry out electrostatic atomization to said electrospray means. Furthermore, the microarray production equipment by this invention can also establish a migration means to move a capillary, when both embodiments perform electrostatic atomization.

[0010] Moreover, in order to assist electrospray, in performing electrostatic atomization in an electrospray means, it is also possible to make a pressurization means to supply pressurization air to all the capillaries of said multi-capillary cassette at coincidence, and to convey a solution at the tip of these capillaries established. Moreover, it is also possible to make the means which carries out temperature control (for example, cooling) of two or more solutions held in the multi-capillary cassette currently these-held to a means to hold two or more multi-capillary cassettes established. Biological activity, biological functions, etc. of a sample can be held by this.

[0011]

[Embodiment of the Invention] A single capillary system is explained as microarray production equipment by the 1st embodiment of embodiment 1 this invention. As shown in drawing 1 , the number of capillaries 11 of a single capillary system is one. This equipment consists of the electrospray section 10, the mask

section 20, and a substrate supporter 30 greatly. It is microarray production equipment which makes deposit on the location of the request on the deposition area of a substrate, and this equipment has the capillary 11 and the guard ring 12 which has an electrode, the electrospray section 10 equipped with shielding 13, the mask section 20 which have a mask 21 and the mask holder 22, and a sample chip 31 and the movable substrate supporter 30 equipped with the sample chip holder 32 by passing a mask, carrying out the electrospray of the solution which contains an activity sample biologically. The electrospray means which carries out electrostatic atomization of two or more solutions containing two or more each of the sample of a class whose microarray production equipment by this invention is activity biologically one by one, The support means which supports two or more sample chips 31 which the sample in the solution sprayed from this electrospray means deposits, A mask means to have the hole of the number of said sample chip, and the same number so that coincidence may be made to deposit said sample on the position to which it is arranged between said electrospray means and said support means, and said two or more sample chips correspond alternatively, It is equipment characterized by migration means to make deposit said two or more samples on each of two or more of said sample chips 31, and to produce two or more microarrays to coincidence, moving relatively said sample chip support means and mask means.

[0012] Solutions, such as cDNA or protein, can be stored (glass, product made from plastics, etc.), it is the structure where the electrical and electric equipment can be transmitted to a solution with an electrode inside, and pressurization air can be poured into this capillary 11 if needed from the capillary upper part. Electrospray is performed, after pure water etc. washes a capillary 11 for every modification of a sample in order to carry out sequential wearing of the capillary 11 which changes with the capillary swap devices (not shown in drawing 1) or hand control which are equipped separately or to prevent contamination when carrying out the spray of cDNA or protein of varieties etc. In performing electrostatic atomization, it is also possible to establish the migration means to which a capillary is moved (not shown in drawing 1). A sample can be made to deposit to a bigger area, i.e., a lot of sample chip, by moving a capillary at once now. Even if a migration means moves a capillary side, it may move a sample holder and mask side, namely, just changes the relative position of a capillary and a sample chip. A guard ring 12 is an electrode for preventing scattering about the particle (particle) by which the spray was carried out, and is constituted by the matter of electrical conductivity. The whole ES (electrospray) equipment is covered in a case 14, and protects the whole spray part from external air disturbance and humidity in this case 14. Shielding 13 has the role which it consists of an insulator or a dielectric (plastics, glass, etc.), and makes breadth of the particle by which the spray was carried out homogeneity.

[0013] The dry air entry 15 which introduces the gas of clarification, such as dry air, and low humidity into a case 14 is formed, and contamination is prevented while promoting the desiccation of particle by which the spray was carried out by introducing dry air. The sample chip holder 32 is a holder which fixes two or more sample chips 31 (microarray), the sample chip 31 is fixed by approaches, such as vacuum adsorption and electrostatic adsorption, and a relative position with a mask 21 is kept right. By keeping the sample chip 31 and a mask 21 parallel correctly, it has the function which keeps constant the distance (gap) of the sample chip 31 and a mask 21. By making the sample holder 32 drive in XY flat surface, X-Y stage 33 is controlled so that the relative position of the sample chip 31 and a mask 21 is changed and a sample spot is formed in a desired location.

[0014] A multi-capillary system is explained as microarray production equipment by the 2nd embodiment of embodiment 2 this invention. It is a system suitable for changing the quality of an object which equips with two or more capillaries 51 together in order that a multi-capillary system may form the sample spot which carries out electrostatic atomization of cDNA, protein, etc. of varieties efficiently, and does not have cross contamination rather than the single capillary system mentioned above as shown in drawing 2 R> 2, and carries out electrostatic atomization automatically. The multi-capillary cassette 52 makes two or more capillaries 51 fix together, and has a gas supply path for wiring for performing electrical installation, the multi-wiring connector 53, and pressurization in the electrode in each capillary. When this changes electrically the electrical potential difference of the multi-wiring high-voltage cable 55 supplied from the ESD electrical unit 54 (high-voltage generating and switching), it becomes it is possible to choose the matter by which electrostatic atomization is carried out, and possible to change and carry out electrostatic atomization of the matter of varieties to a high speed, and to form a spot.

[0015] It connects with the multi-wiring high-voltage cable 55, and the multi-wiring connector 53 can perform electrical installation of a high voltage power supply and the electrode in a capillary by wearing of the multi-capillary cassette 52. An ESD (electrostatic discharge) electrical unit controls the change of the electrostatic atomization matter by the change (switch) of the high voltage which generates the high voltage

required for electrospray and leads the multi-wiring high-voltage cable 55 and the multi-wiring connector 53. A high voltage power supply also performs supply of the high voltage (about 500-3000V) needed for a guard ring (not shown in drawing 2), and a collimating ring besides the high voltage (2000-4000V) supplied to the sample solution which carries out electrostatic atomization.

[0016] A case 56 protects electrospray from disturbance like a single capillary system. The large-sized shielding 57 is the thing of the shape of a mesh of an insulator or a dielectric, is constituted, and has the effectiveness which makes homogeneity distribution of particle by which electrostatic atomization was carried out. Capillary automatic-exchange equipment 58 consists of a robot arm or a XYZ stage, is movable in between the electrospray section and the multi-KYAPURARI cassette storing locations 59, and exchanges a multi-capillary cassette. or [moreover, / performing supply of the sample solution to a capillary 51 by the feeder with which the storing location 59 was equipped] -- or it draws in with an automatic switchboard from the sample pallet 60 prepared separately.

[0017] If there is distance of enough of a capillary, and a mask and a substrate, it can distribute to homogeneity and homogeneity can be made to deposit particle on the deposition area on each chip in a multi-capillary system, although the relative positions of each capillary, and the target mask and a substrate differ. Of course, it is possible to also make equipment which is made to move each capillary to a part for the core of the electrospray section, and performs electrospray one by one for every capillary there constitute. In performing electrostatic atomization also in a multi-capillary system, it is possible like a single capillary system to establish a migration means to move a capillary (not shown in drawing 2).

[0018] The mask structure 40 brings together the particle (particle) emitted by electrostatic atomization from the capillary in each spot, and has the work made to deposit on a desired location as a spot of desired magnitude. The mask 40 is available common to a single capillary system and a multi-capillary system, and a mask 40 carries out the laminating of the insulator layer 41, the electric conductor layer 42, the insulator layer 43, and the mask layer 44 (insulator mask layer) one by one from a capillary side. The insulator layer 41 is charged when the particle by which the electric charge was carried out in early stages of electrospray adheres, and by the static electricity-repulsion, it prevents adhesion of a subsequent particle, and it works so that the ingredient by which the spray was carried out may focus in micropore. Moreover, there is effectiveness as which a sample particle is completed by making size of the hole of the side which counters an electrospray means larger than the size of the hole of the sample tip side (substrate supporter side) as the whole mask structure. The collimating ring which is the electric conductor layer 42 is formed by electric conductors, such as a metal, by applying an in-between electrical potential difference, it is repelled in static electricity with a particle, generates a field which collects particles in the center of a stoma, and has the work which raises collection effectiveness. The insulator layer 43 also has the work which insulates with a collimating ring the mask layer 44 mentioned later.

[0019] The mask layer 44 is formed by the film (10 - 100 micrometers of numbers) which consists of an insulator or a dielectric made from a mica, quartz glass, etc., and has hole 44a (several micrometers - 100 micrometers of apertures) of the almost same magnitude as the spot made into the purpose. A charged particle adheres like the insulator layer 41 and the insulator layer 43, and this mask layer 44 is also considered to serve to collect particle into a hole by the static electricity-repulsion. A spacer 45 is for maintaining spacing, as a sample chip (sample holder) does not contact the mask structure directly, and it consists of insulators, such as about dozens of micrometers plastics, a metal, or glass, from several micrometers in thickness. The mask hole of about 10 - 10,000 numbers can be prepared in one mask, and, thereby, many sample chips can be formed in coincidence.

[0020] That is, the number of the sample chip compared with the number of the holes of a mask is usually made into the same number, and two or more chips are produced by one activity. The thing which coated front faces, such as optical glass, with conductive matter (ITO (Indium Tin Oxide), metal thin film, etc.) as a sample chip or a metal plate, soda glass (electrically conductive glass), electroconductive plastics, etc. are used. However, since it has usually slight conductivity even if it is plastics considered to be an insulator generally, using as a substrate is possible, without applying a conductive coating agent. Therefore, the thing unsuitable for a substrate is restricted to a fluororesin, quartz glass, etc. in fact. Moreover, these conductive parts etc. are grounded through the sample holder etc. It is because it is necessary to extract the charge of the particle deposited on each chip. Although the location of the tip side is moved and the deposition area of a chip is adjusted in this example of equipment, the location by the side of a mask may be moved. Moreover, it is also possible to consider as equipment (for the mask section to become unnecessary in this case) to which the deposition area of each chip is moved by coating the matter in which conductivity is shown and irradiating light from the lower part by light, on clear glass. various variations consider the size of a chip etc.

-- having -- for example, number [of chip size:10mmx10mm and the sample chip in which a spray is possible at once]: -- number [of 100 - (10x10) thousands of pieces (about 33x33) and spots]: -- the pitch:20 micron -100 micron of 1,000 - 100,000 pieces, circular [with a spot-size:diameter of 10 microns - about 50 microns], and a spot can be considered. Although it is easy to enlarge size of a spot, the part chip size becomes large, or the number of spots will decrease. Generally as a sample, an enzyme, a purification receptor, a monoclonal antibody, an antibody fragment, etc. are mentioned as protein. Moreover, minute particle, such as DNA or cDNA and its fragmentation, various organic high molecular compounds or a receptor in the film, and a virus, can also be used as a sample.

[0021] In the case of this example, that as for which 100 holes are vacant is used for one mask. Therefore, a 10x10=100 piece chip (microarray) is arranged in a sample holder. As a capillary receipt instrument, 96 wells are used and the sample solution of a different class is stored in each capillary. In order to produce 10000 spots in all, 10000 kinds of sample solutions and the multi-capillary cassette of 105 wells [96] which stored this are prepared. A chip uses a 10mmx10mm thing and makes a spot with a diameter of 20 micrometers form at intervals of 80 micrometers. Therefore, 10000 spots are made to form in the chip of one sheet. It takes about 10 seconds to produce one spot, and this one chip takes about 28 hours, for producing 10000 spots. That is, 100 chips which have 10,000 spots in about 28 hours are producible.

[0022] Moreover, the structure of this whole mask structure has composition with easy manufacture from that configuration. The process of manufacture is as follows.

(1) Carry out the laminating of insulators (PMMA, fluororesin, etc.), metals (aluminum, copper, etc.), and the insulator one by one.

(2) Open the hole of a cone form in the plate by which the laminating was carried out by tools, such as an end mill, from the upper part. In this condition, a collimating ring electrode (metal) will be in the condition of having exposed towards the upper part.

(3) Form much micropores in abrasive jet, etching, or detailed machining by the approach at masks, such as a mica and quartz glass, and make this rival on the laminating plate formed by (2).

(4) Make the lower part complete lamination and the mask structure for a spacer furthermore.

[0023] The multi-capillary cassette 70 shown in drawing 4 has structure which attached the capillaries 72, such as glass or plastics, to the capillary maintenance bases 71 (plastics, such as PMMA etc.) two or more picking. Wiring 74 is given to each capillary (many wiring) from an electrical connector 73, and it connects with the electrode in a capillary. The sample solution of a respectively different class is stored in each capillary. Moreover, with this, it has the entry 75 of pressurization air, and its passage 75 separately, and reduced pressure of a sample solution is enabled at the time of the pressurization of a sample solution, or suction at the time of electrostatic atomization. About this pressurization and reduced pressure, pressurization and reduced pressure are performed to coincidence to each capillary by the equipment configuration of this example. That is, it is for changing into the condition of conveying a sample solution at the tip of each capillary, and being easy to perform electrostatic atomization by pressurization of a capillary. Although this pressurization does not necessarily have the need, in order to make the condition of being easy to carry out electrospray, it is used auxiliary. Thus, if an electrical potential difference is applied to one of the capillaries where a sample solution is conveyed at the tip of a capillary, a sample solution will jump out of this capillary point by minute liquid drop-like voice according to the static electricity-force. Of course, it is also possible to take the configuration of controlling this pressurization for every capillary, for example, applying pressurization each one capillary at a time, and it being interlocked with and applying an electrical potential difference to coincidence to that pressurized capillary. This multi-capillary cassette 70 is usually disposable, and although washing is not usually required, it is also possible to establish and carry out the reuse of the washing means. A sample solution may attract the sample of varieties from a sample pallet as shown in drawing 2 to coincidence, and the capillary in which the sample solution was stored beforehand may be attached in the maintenance base.

[0024] As shown in drawing 5, the single capillary 80 consists of the single capillary 81 (diameter of about 1-several mm), the conductive wires 82 as an electrode (platinum etc.), and the capillary holders 83 with the constituted thin (several micrometers - dozens of micrometers) tip which is made of glass or plastics, and can store a sample solution in this capillary. It usually connects with the conductive wire 82 electrically, and the capillary holder 83 is connected to the high voltage power supply for electrospray. The entry 84 is established in the upper part of the capillary holder 83 so that reduced pressure in the case of supplying the installation and the sample of pressurization air which assist electrospray from a capillary tip can be performed, and thereby, a sample can be supplied continuously. When using the sample of varieties, capillaries are exchanged for every various kinds, or pure water is attracted, and it washes by discharging

etc. However, since some contamination does not pose a problem in aiming at a screening experiment etc., capillary exchange and capillary washing are not required.

[0025] Drawing 6 shows the electrical connection Fig. of a multi-capillary system. In a multi-capillary system, it consists of two or more capillaries 90, the high-voltage switch 91 (they are internal organs to electric equipment) and high voltage power supplies V1, V2, and V3, a guard ring 92, the mask structure 93, and a substrate supporter that put the sample chip 94 in order. Coating of the front face of the sample chip 94 is carried out with the conductive matter, or it is made of the conductive matter, and is connected to 0V (ground potential). the mask structure 93 -- the sample chip 94 -- it is located immediately up and the guard ring electrode 95 is connected to the collimating electrical potential difference V3. The guard ring 92 is connected to V2 and the electrospray electrical potential difference V1 is supplied to the part which should be carried out electrostatic atomization among capillaries 90 through the high-voltage switch 91. Three kinds of electrical potential differences are usually $V1=2000-5000V$, $V2=2000-5000V$, and about $V3=500-3000V$, and have the relation of $V1 \geq V2 > V3$. The downward mask structure 93 drives by XY (or XYZ) stage, and the spot of a sample is formed in a desired location in desired magnitude as an electrical potential difference is switched one by one. It becomes possible by repeating this to produce two or more chips with the desired number and the spot of size to coincidence.

[0026] Drawing 7 is drawing showing the electrical and electric equipment and piping connection of a single capillary system. A single capillary system makes a microarray form to the multiple capillary system mentioned above having two or more capillaries by supplying a sample solution to one capillary 100 one by one. Behind this single capillary 100, the sampler 102 for carrying out sequential suction of the liquid-sending pump 101 and the sample solution is equipped, and sequential supply of the sample solution 103 of cDNA or protein can be carried out. In this case, since the path of **** is small enough, each sample solution forms each layer and a sample comrade does not mix it. Whenever formation of a microarray changes the sample solution by which electrostatic atomization is carried out, it moves the sample chip 104 or a mask 105 to a new location by XY (or XYZ) stage, and it is performed by making a spot form in desired deposition area. In aiming at a screening experiment etc. also in this case etc., since some contamination does not pose a problem, it is also possible to attract a sample solution one by one, without carrying out capillary exchange and washing, and to perform electrospray, or to incorporate pure water as a penetrant remover between sample solutions, to carry out the spray after a spray and of this pure water for a sample solution, and to wash ***** in a capillary. In this case, since the pure water used for washing evaporates after being emitted with pressurization air from the inside of a capillary, generally the device in which penetrant removers are collected etc. is not required.

[0027] Drawing 8 is drawing showing the drive approach at the time of the microarray formation by XY or the XYZ stage. That is, drawing 8 shows the mask structure at the time of microarray formation, and the situation of relative migration of a sample chip. As mentioned above, the mask structure lower part is equipped with the spacer, but this takes the distance between a mask and a sample chip suitably, and it works so that the spot of a mask, and already formed cDNA and protein may be contacted and there may be nothing in damage or contamination ****. For this reason, the spacer and the sample chip front face touch at the time of electrospray. The thickness of a spacer is determined according to the height of a spot.

Moreover, a spacer is designed by the already deposited sample spot, a configuration in which it does not interfere, and the dimension. In the moving method at the time of microarray formation, 2 of the approach (drawing 8 B) of moving to the inside of the approach (drawing 8 A) of moving only in XY flat surface and XY flat surface and a Z direction (direction which a mask leaves) approaches can be considered. The former is an effective approach when the sample chip front face and the spacer are formed with the ingredient which was comparatively excellent in abrasion resistance, and since it does not need control of a Z direction, it can make structure simple. On the other hand, the latter approach is adapted, when a spacer moves and the front face of a sample chip or a spacer may be damaged.

[0028] The driving-within XY flat surface method (drawing 8 A)

- (1) The mask structure is positioned by the position of a sample chip at the time of initiation.
- (2) Form a spot by electrospray.
- (3) By driving an X-Y stage, move a sample chip in XY flat surface, and move to the spot location of a degree.
- (4) Newly form a spot by electrospray.

A required number of spots are formed by repeating the above (3) and (4).

[0029] The XYZ driving method (drawing 8 B)

- (1) The mask structure is positioned by the position of a sample chip at the time of initiation.

- (2) Form a spot by electrospray.
- (3) Separate a sample chip from the mask structure by drive to a Z stage.
- (4) By the drive of an X-Y stage, move a sample chip in XY flat surface, and move to the spot location of a degree.
- (5) Contact a sample chip to the mask structure by the drive of a Z stage.
- (6) Form a spot by electrospray.
- (7) Form a required number of spots by repeating the above (3) and (4).

Although the above-mentioned migration explains under the assumption that a sample chip is carried on XY or a XYZ stage, and the mask is being fixed, since the relative position of a sample chip and the mask structure should just change, it is possible also by driving either a sample chip or the mask structure to the X-axis, a Y-axis, and Z shaft orientations.

[0030] Drawing 9 shows the moving method of the mask in XY flat surface, and the sequence of spot formation. If a mask is seen from a top as shown in the upper left section of drawing, the sample chip 110 is arranged at the mask structure with much micropores, and its lower part. Expansion of one sample chip arranges the spacer 112 on the background with micropore 111 of the mask structure. Although the situation of migration of the direction of a cross section is as drawing 8 having explained, it is necessary to control relative displacement of the mask structure and a sample chip correctly not to damage or pollute the already formed spot, even if it faces migration of the XY direction (contamination). The spot formation procedure in the case of the mask structure with the spacer 112 as shown in drawing is shown.

[0031] (1) The micropore 111 of a mask is positioned by the upper left section of the sample chip 110.

- (2) Form a spot by electrospray.
- (3) Move a mask.
- (4) Form the 2nd spot by electrospray.
- (5) Carry out by repeating migration (3) and spot formation (4), and form many spots in that on a sample chip. in that case, a spacer controls a locus for it not to be easy to contact the already formed spot. When in the case of drawing spot formation is performed toward the right from the upper left of a sample chip and formation is completed to the right end section of a sample chip, formation is started from the spot on the left-hand side of 1 train bottom. Many spots can be formed in a plane, without a spacer 112 contacting the spot already formed by this. The relation of the locus and spacer which show sequence to the above spot formation can consider not only the configuration shown in this Fig. but various combination.

[0032]

[Effect of the Invention] It is (1) when the advantage of this invention is summarized. It is applicable to the compound of DNA, and protein and others prepared separately.

- (2) Many spots can be made to be able to form in coincidence in a short time, and much sample chips can be produced to coincidence.
- (3) Since a very small spot (1-2 micrometers) is also producible, the chip of high density is producible.
- (4) Since migration of a substrate is controlled mechanically, spot spacing can be shortened and the chip of high density can be produced by this.
- (5) (6) with few required amounts of samples Therefore, the considerable reduction also of the price of the chip as an end product can be carried out from current level.

As mentioned above, since this invention is applicable to various DNA and protein, it has many applications.

[0033] It will be (1) if it divides roughly. Gene analyses (manifestation monitoring, base sequence determination, etc.)

- (2) Proteinic functional elucidation (3) Diagnostic drugs (typing of gene diagnosis and an enzyme, specification of allergen, identification, typing of an infection bacillus, etc.)
- (4) Disease therapies (selection of the optimal drugs suitable for a patient's hereditary / physiological condition etc.)
- (5) Screening of drugs etc. (plural High-Throughput Screening is possible)
- (6) Analysis (the toxicity of a compound, environmental analysis, microorganism contamination analysis of food, etc.)

Although there is **, application in a future still larger field is expected.

[Translation done.]

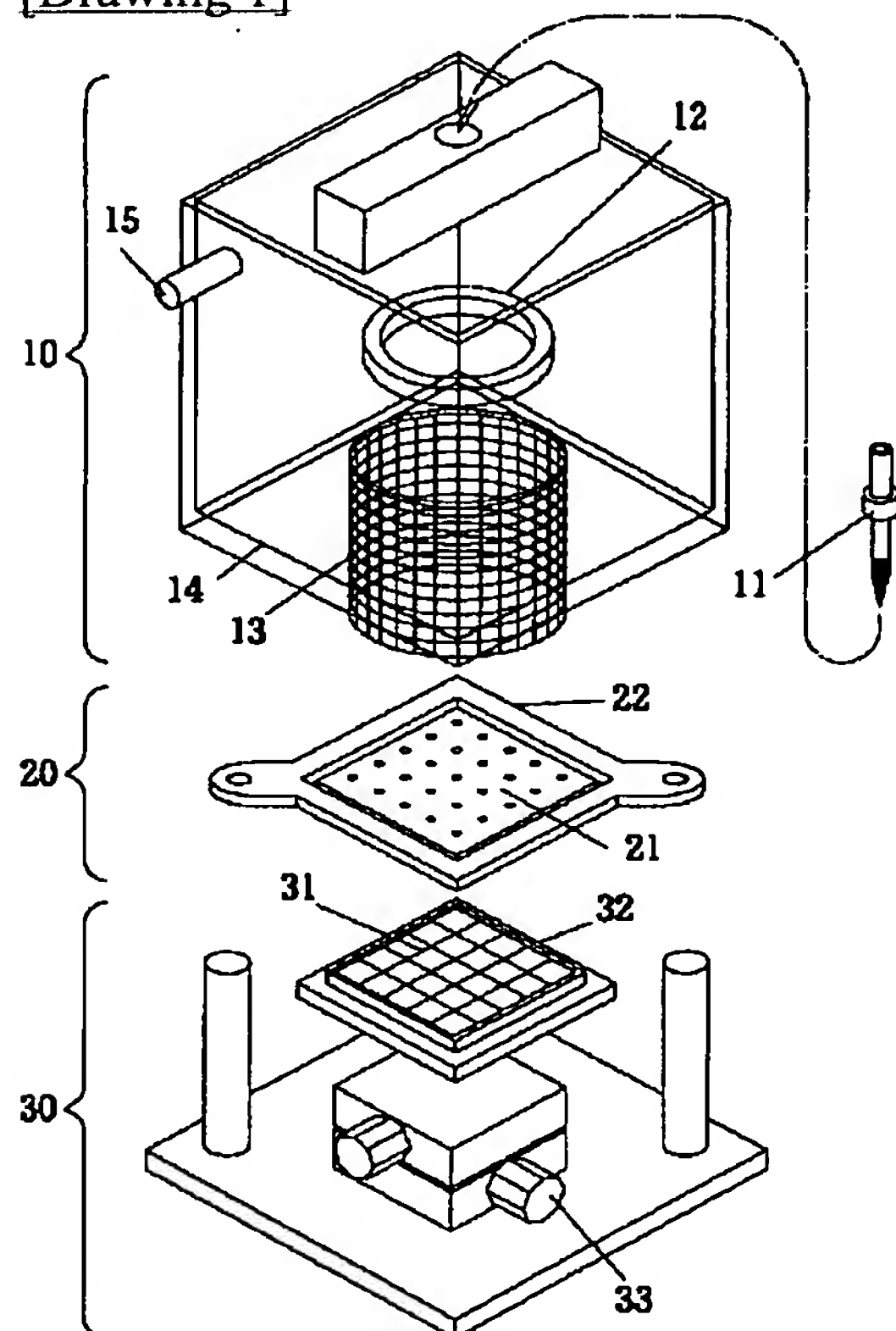
* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

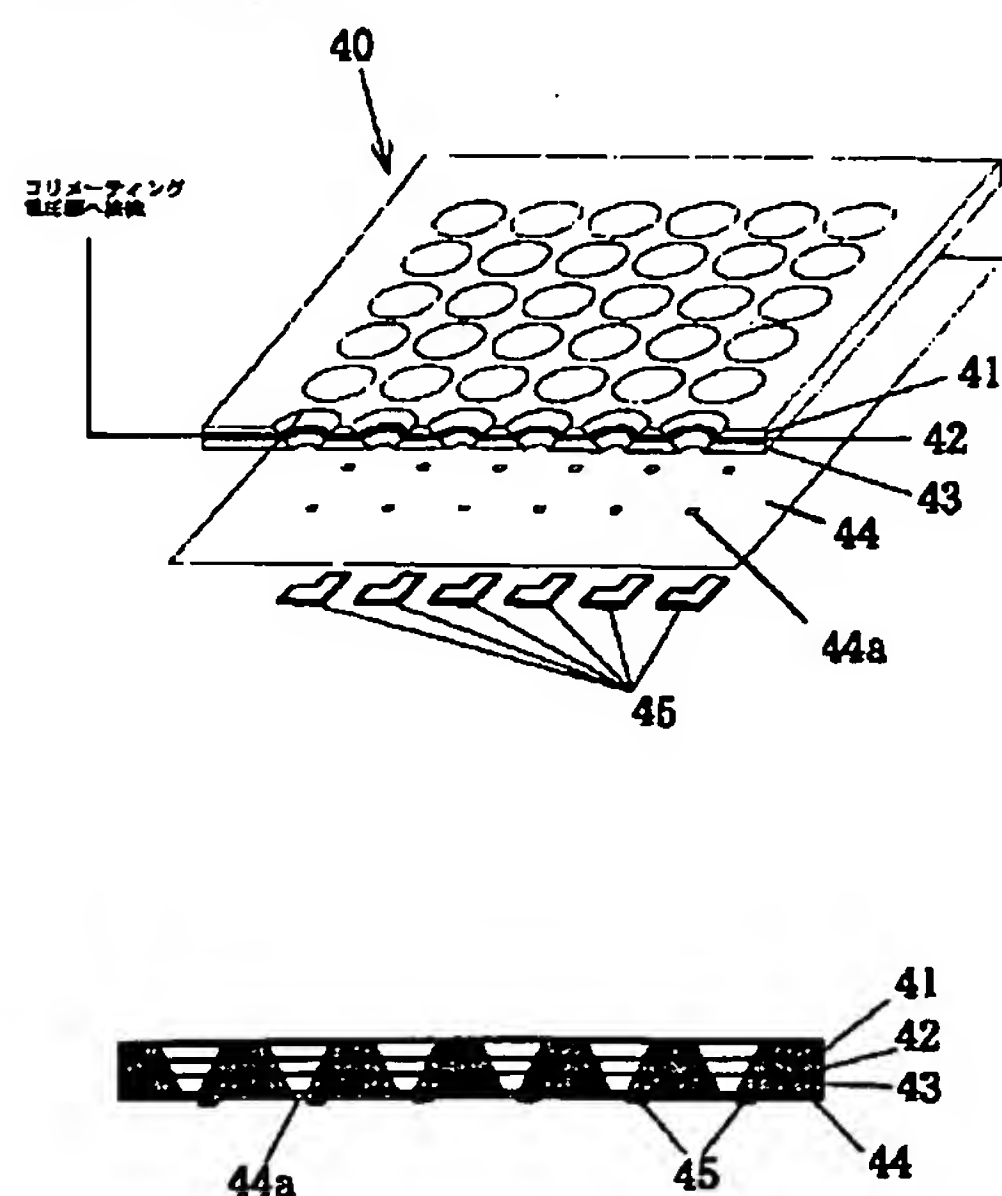
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

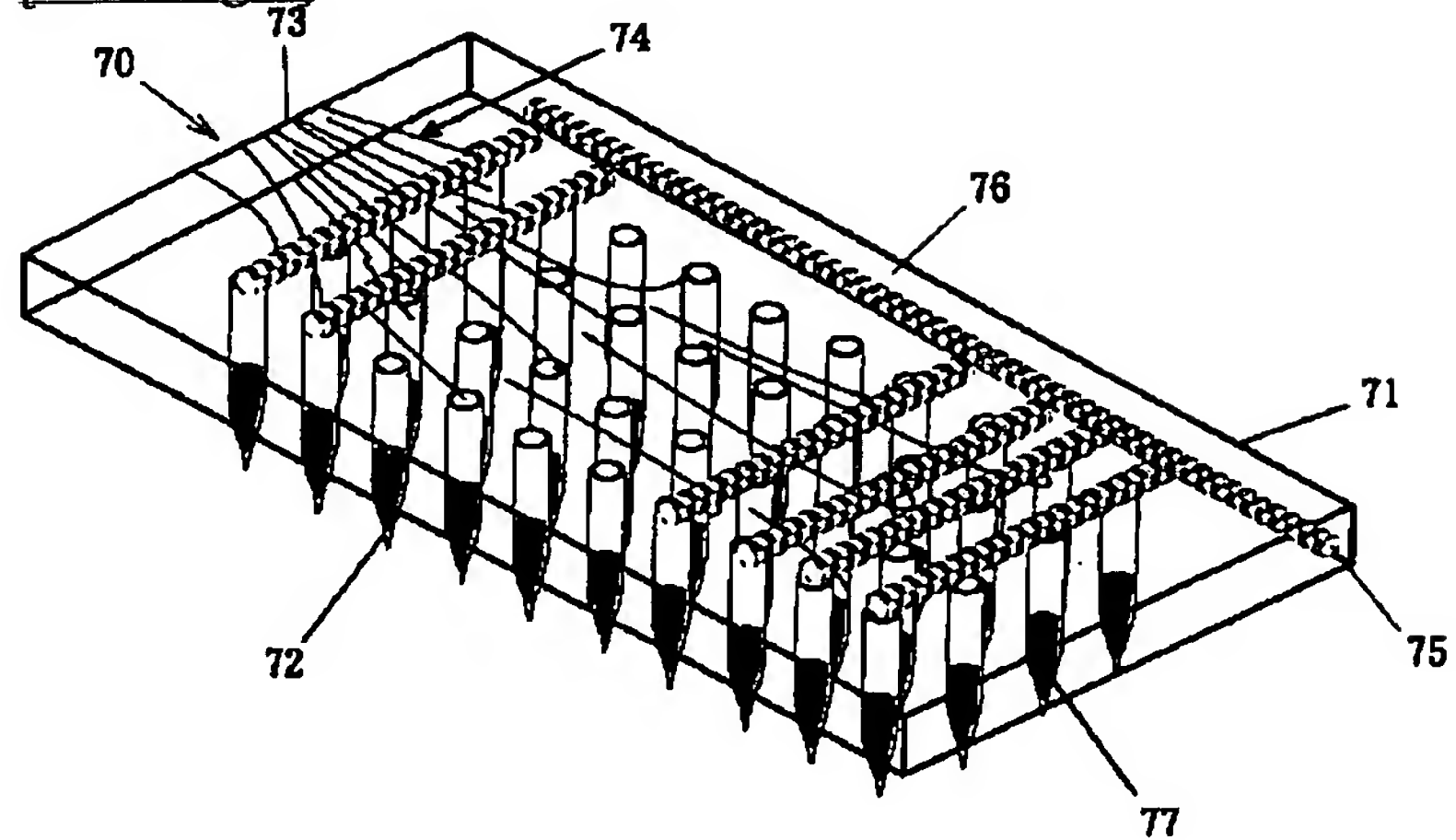
[Drawing 1]



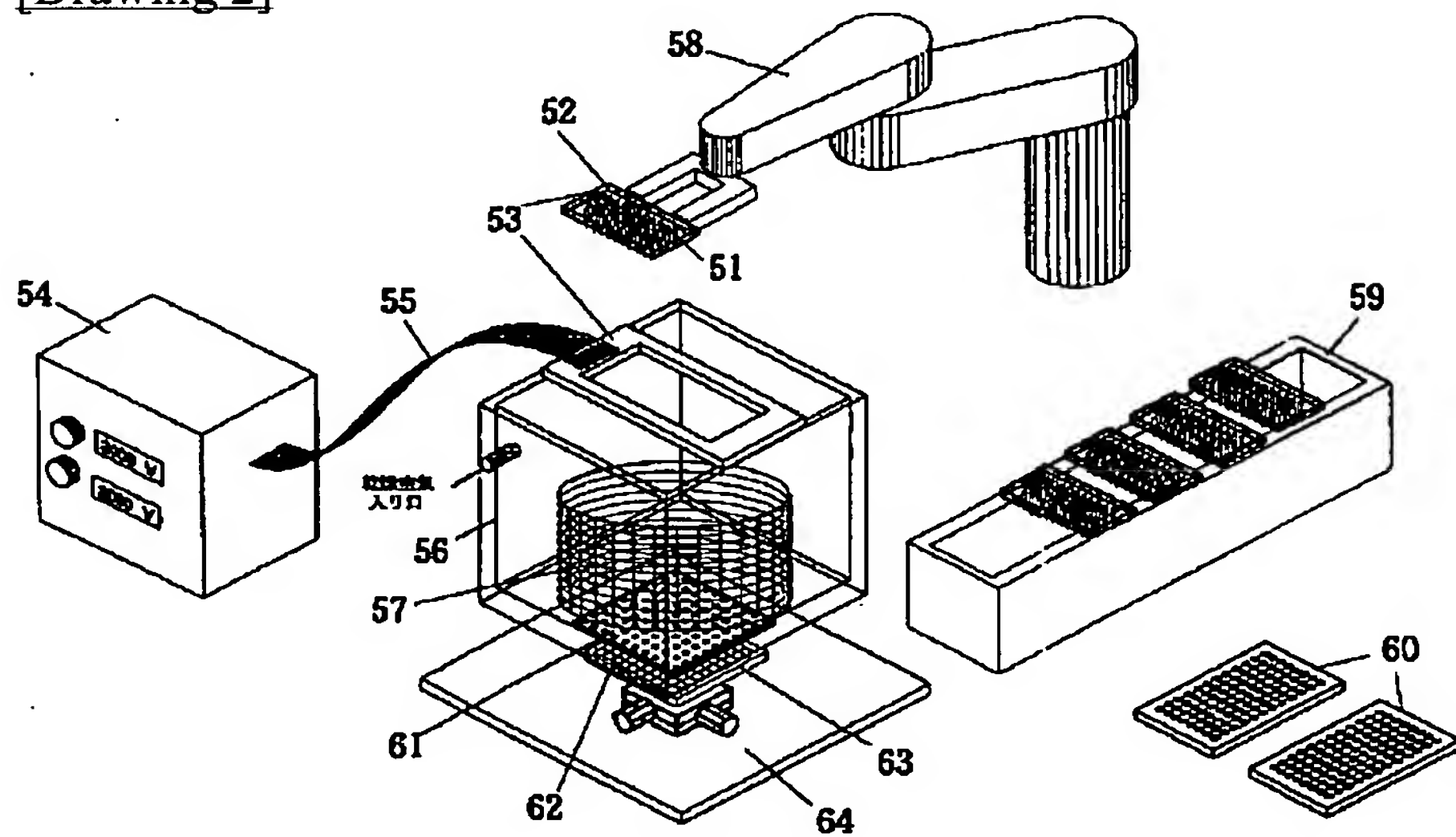
[Drawing 3]



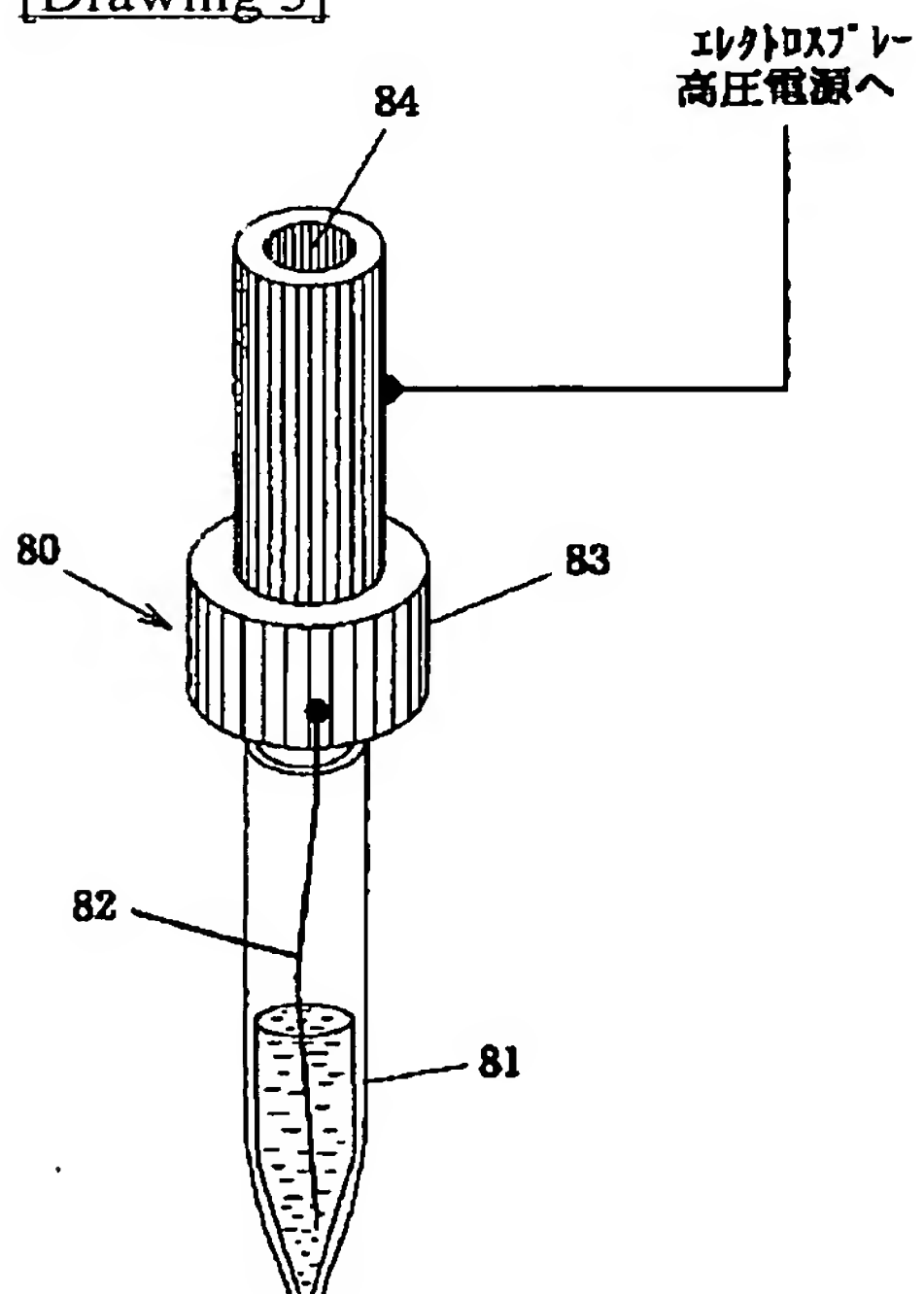
[Drawing 4]



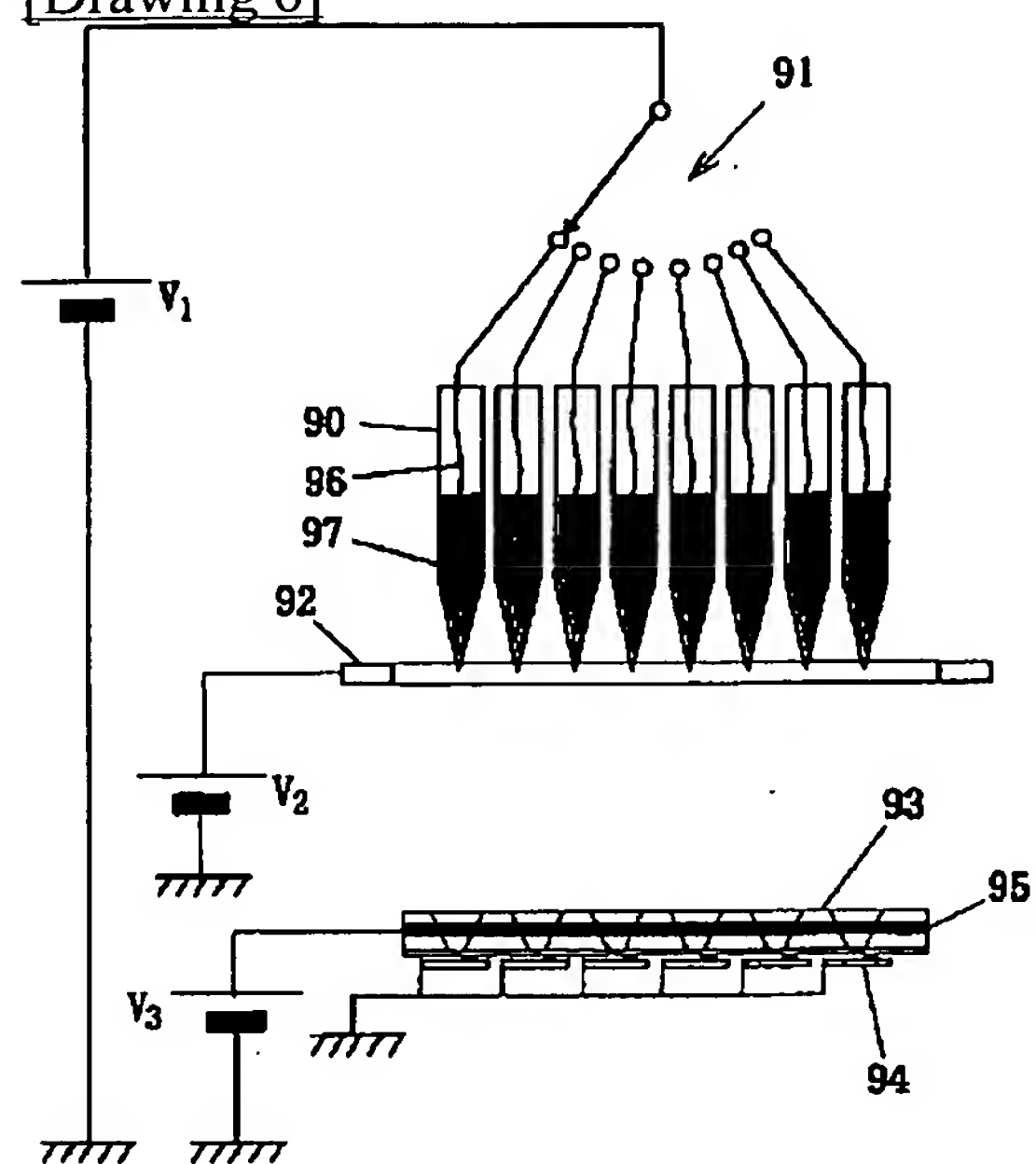
[Drawing 2]



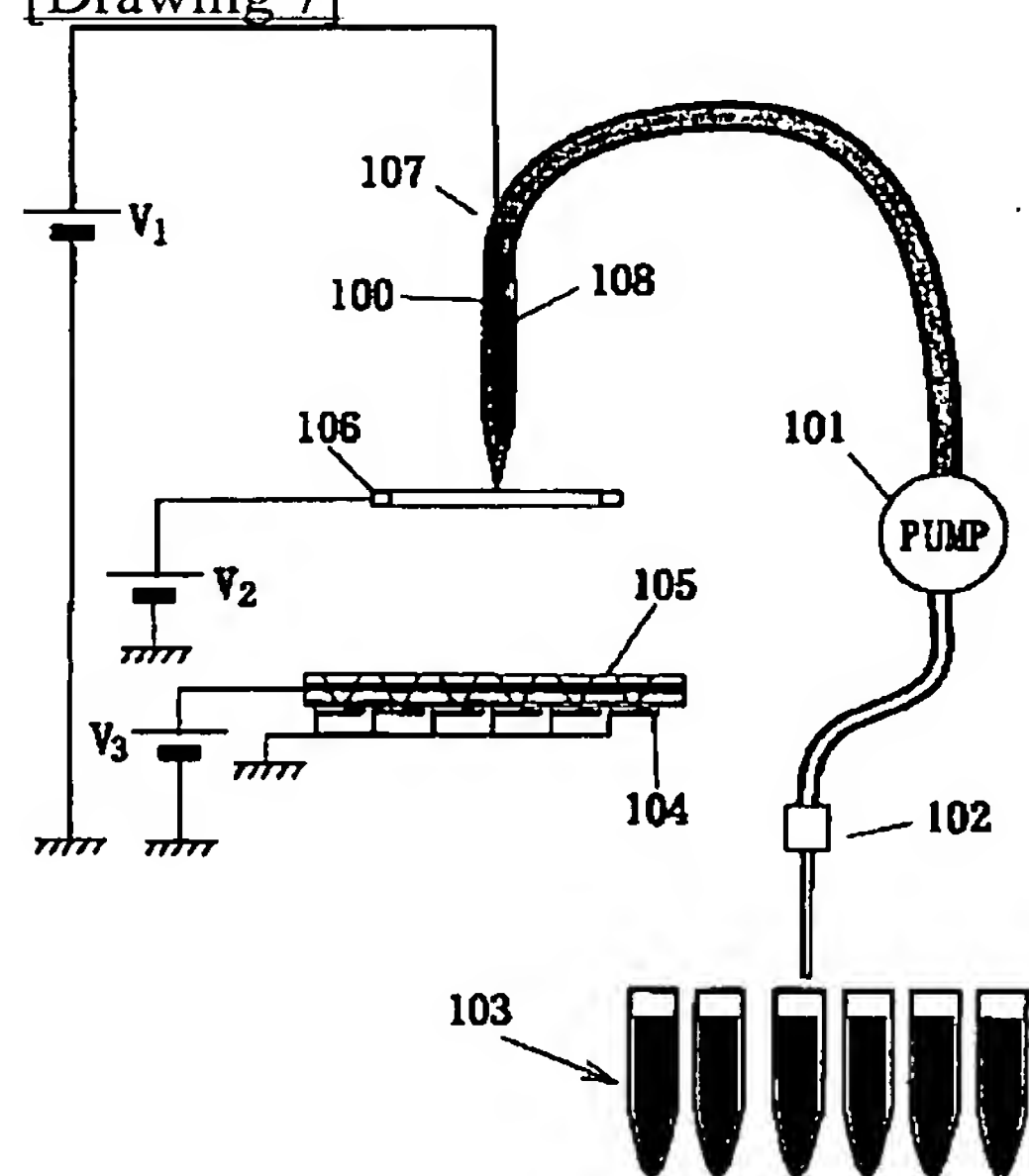
[Drawing 5]



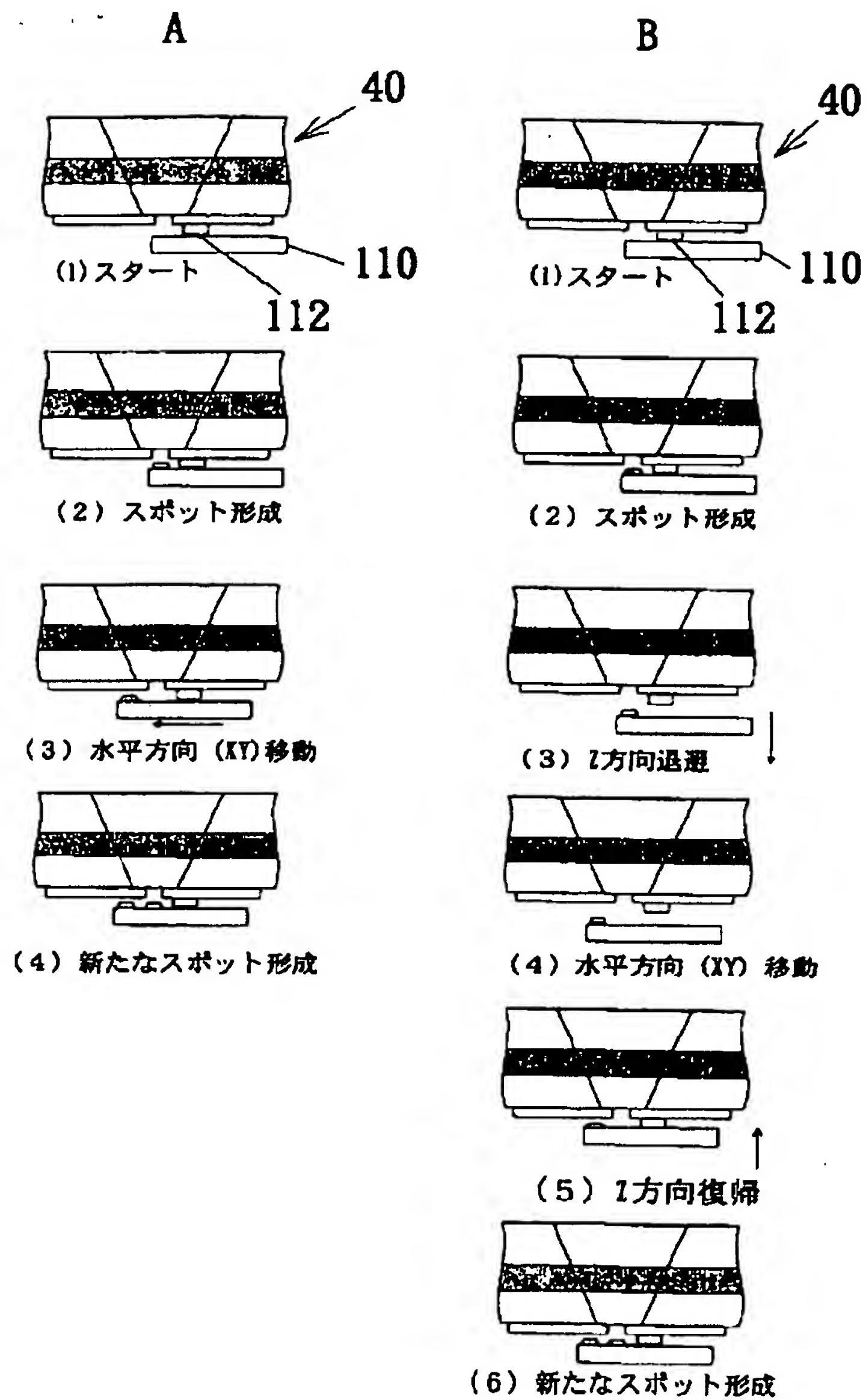
[Drawing 6]



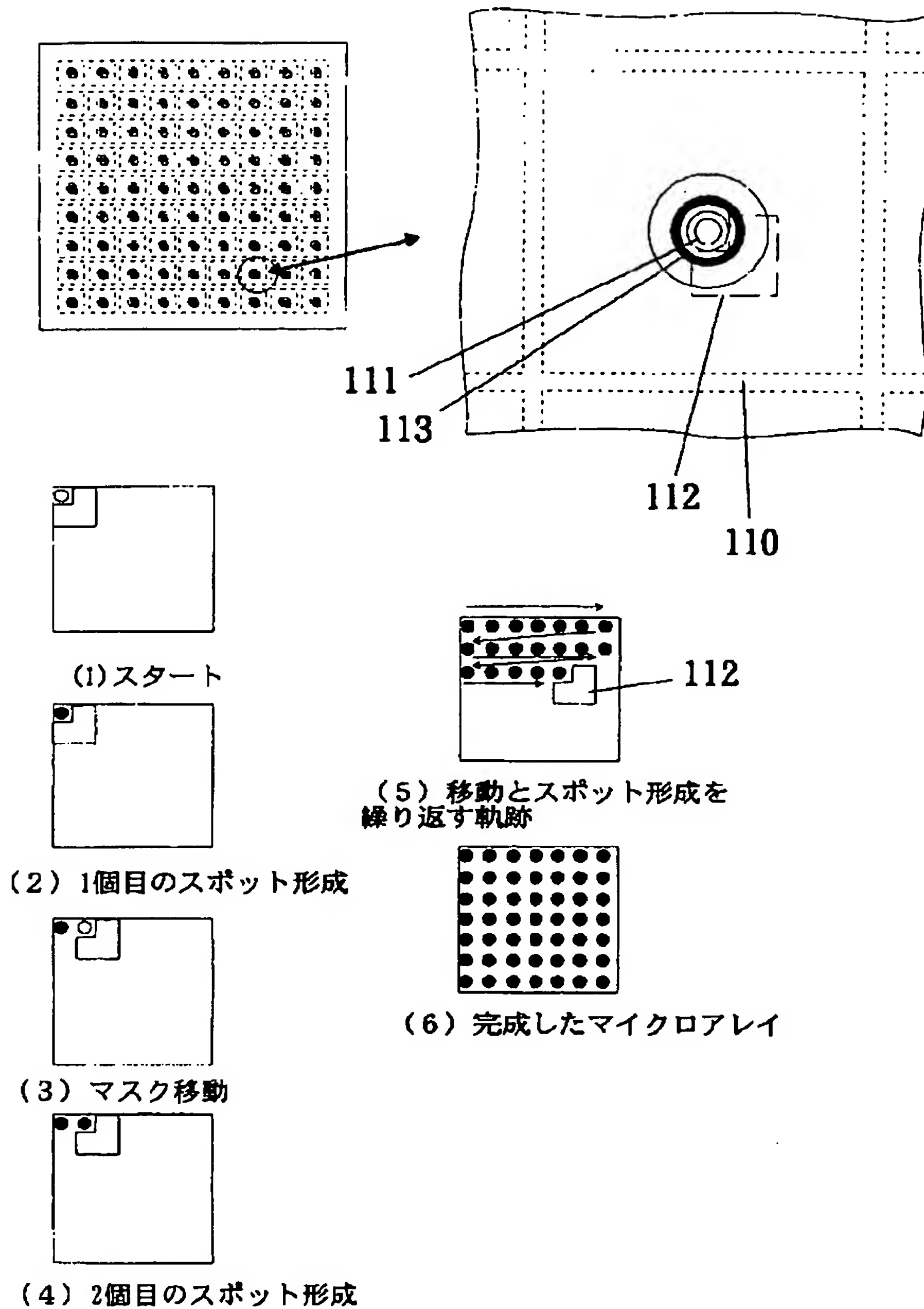
[Drawing 7]



[Drawing 8]



[Drawing 9]



[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-281252
(P2001-281252A)

(43)公開日 平成13年10月10日(2001.10.10)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
G 0 1 N 33/566		C 0 1 N 33/566	2 G 0 5 8
33/53		33/53	M
35/10		1/10	N
// G 0 1 N 1/10		35/02	F
35/02		35/06	H
審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 12 頁)			

(21)出願番号 特願2000-100395(P2000-100395)

(22)出願日 平成12年4月3日(2000.4.3)

(71)出願人 000006792

理化学研究所

埼玉県和光市広沢2番1号

(71)出願人 399014875

エス・ティ・リサーチ株式会社

東京都渋谷区広尾1-11-5-1403

(72)発明者 山形 豊

埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所
内

(74)代理人 100059258

弁理士 杉村 暁秀 (外2名)

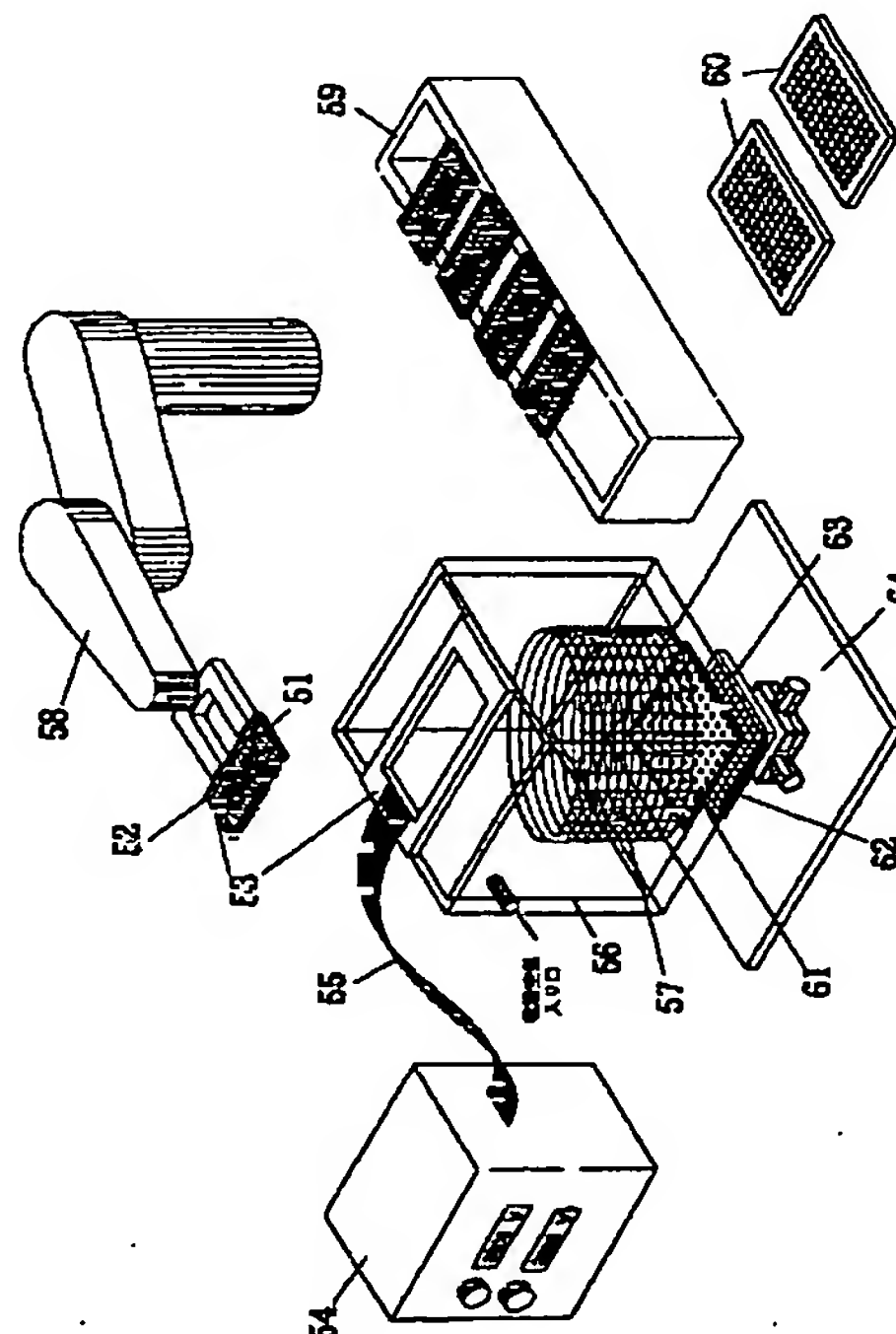
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 マイクロアレイ作製装置

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 別途に調製されたcDNAや蛋白質の試料を対象として、数十 μ mから数 μ mの大きさのスポットから成る高密度マイクロアレイの作製装置の提供。

【解決手段】 マイクロアレイ作製装置は、生物学的に活性な複数種類の試料の各々を含む複数の溶液を順次静電噴霧するエレクトロスプレー手段と、これから噴霧される溶液中の試料が堆積される複数のサンプルチップ62を支持する支持手段と、エレクトロスプレー手段と支持手段との間に配置され、複数のサンプルチップの対応する所定の位置に、試料を選択的に同時に堆積させるようにサンプルチップの個数と同数の孔を有するマスク手段と、サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させながら複数のサンプルチップのそれぞれの上に複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段と、を具える。本装置によれば、高密度のマイクロアレイを安価に大量作製できる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 生物学的に活性な複数種類の試料の各々を含む複数の溶液を順次静電噴霧するエレクトロスプレー手段と、
このエレクトロスプレー手段から噴霧される溶液中の試料が堆積される複数のサンプルチップを支持する支持手段と、
前記エレクトロスプレー手段と前記支持手段との間に配置され、前記複数のサンプルチップの対応する所定の位置に、前記試料を選択的に同時に堆積させるように前記サンプルチップの個数と同数の孔を有するマスク手段と、
前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップのそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段と、を具えるマイクロアレイ作製装置。

【請求項2】 前記エレクトロスプレー手段が、電極を有する単一のキャピラリと、このキャピラリに前記複数種類の試料をそれぞれ含む複数の溶液を順次に供給する液体供給手段とを具えることを特徴とする請求項1に記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項3】 前記キャピラリを或る溶液の噴霧後、次の溶液の供給前に洗浄する洗浄手段を設けたことを特徴とする請求項2に記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項4】 前記エレクトロスプレー手段が、それぞれが前記複数の試料を含む複数の溶液を収容し、それぞれが選択的に静電噴霧用電源に接続される電極を有する複数のキャピラリを保持する複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段と、これら複数のマルチキャピラリカセットを順次に切換えてエレクトロスプレー位置へ搬送する手段とを具えることを特徴とする請求項1に記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項5】 前記エレクトロスプレー手段に、静電噴霧を行うにあたり、前記キャピラリに加圧空気を供給してキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けたことを特徴とする請求項1～3の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項6】 前記エレクトロスプレー手段に、静電噴霧を行うにあたり、前記マルチキャピラリカセットの全てのキャピラリに同時に加圧空気を供給してこれらキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けたことを特徴とする請求項4に記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項7】 前記複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段に、これら保持されているマルチキャピラリカセットに収容されている複数の溶液を温度制御する手段を設けたことを特徴とする請求項4に記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項8】 前記エレクトロスプレー手段に、前記キャピラリから静電噴霧される物質が拡散するのを防止する

ガードリングおよびシールドを設けたことを特徴とする請求項1～7の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項9】 前記マスク手段の孔の、前記エレクトロスプレー手段に対向する側のサイズを、前記支持手段に対向する側のサイズよりも大きくしたことを特徴とする請求項1～8の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項10】 前記マスク手段が、前記孔内の粒子を静電的に収束するコリメーティングリングを一体的に具えることを特徴とする請求項9に記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項11】 前記マスク手段のコリメーティングを、一対の絶縁体層の間に挟んだことを特徴とする請求項10に記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項12】 前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させる移動手段が、前記サンプルチップ支持手段をマスク手段に対して移動させるXYステージまたはXYZステージを具えることを特徴とする請求項1～11の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項13】 前記マスク手段に形成された複数の孔の各々の近傍において、マスク手段の前記サンプルチップと対向する面に固着され、既に堆積された試料スポットと干渉しない形状および寸法を有する複数のスペーサを具えることを特徴とする請求項1～12の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項14】 前記キャピラリと、前記サンプルチップ支持手段及びマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップのそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段を具えることを特徴とする請求項1～13の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項15】 少なくともエレクトロスプレーが行なわれる空間をケースで囲み、このケースを経て清浄な乾燥空気を流す手段を具えることを特徴とする請求項1～14の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【請求項16】 前記サンプルチップが、導電性の物質をコーティングした非導電性の物質、または導電性の物質から作られており、アースされていることを特徴とする請求項1～15の何れかに記載のマイクロアレイ作製装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、近年急速に発展しつつあるマイクロアレイ（DNAチップ、蛋白質チップ、有機化合物チップ）等を作製するマイクロアレイ作製装置（マイクロアレイヤー）に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、種々の細菌や酵母等のゲノム、即

ち全遺伝子の塩基配列が決定され、ヒトのゲノム塩基配列も近い将来に全て決定されようとしている。この様なゲノム科学の急速な進展は、決定された各遺伝子及びそれぞれの遺伝子によって生産される蛋白質の機能解明を可能にするものである。遺伝子の数は、酵母で約6200、ヒトでは約10万と言われており、各遺伝子・蛋白質の機能解明には膨大な数の遺伝子・蛋白質等を一度に扱える技術が必要とされている。その目的を満たす技術として注目され近年急激に発展しつつあるのが「マイクロアレイ」技術である。この技術の目的は、スライドガラス等の基板上に多数のオリゴヌクレオチドを合成したり、cDNAや蛋白質を固定化させたりすることにより高密度の実験系を実現しようとするものである。例えば、1つのスライドガラス上に全遺伝子(ゲノム)のcDNAスポットを作製し、ハイブリダイゼーションさせ、ハイブリッド形成の強度を指標にして各遺伝子の発現量を測定する実験系を構築するものである。

【0003】例えば、米国特許5445934号には、その基板上で合成されたオリゴヌクレオチドを1cm²に1000個以上含有するDNAチップが開示されている。一方、ネイチャー・ジェネティック・サプリメントVol.21(1999年1月、p33~37;Patrick O.Brown他、p25~32;David D.L.Bowtell)等には、cDNA溶液をピンを用いてスライドガラス上にスポットする方法が開示されている。また、米国特許5807522には、ソレノイドにより振動を与えて、cDNA溶液をスライドガラス上にスポットする方法が開示されている。

【0004】従来のマイクロアレイ作製方法として

- (1) 光リソグラフィ法
- (2) マイクロスポッティング法
- (3) インクジェット法

が知られている。(1)は、半導体製造法と同様の技術(光リソグラフィ)によって基板上でオリゴヌクレオチドを合成する方法である。(2)は、ピン等を用いて機械的に基板上にcDNA等をスポットさせる方法である。

(3)は、圧電素子等を用いて小さいノズルからcDNA等を滴下させる方法である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】(1)の方法によれば、約50~25 μ m間隔に1つのスポットを作ることができ、高密度のマイクロアレイを作製することができる。しかし、この方法では、その基板上でオリゴヌクレオチドを合成するため、別途に調製されたcDNA等には適用できない。更に、フォトマスクは、設計、作製に時間がかかり高価である。(2)(3)の方法では、別途に調製されたcDNA等を適用することができるが、スポットが300~150 μ m位と大きすぎるため、高密度のマイクロアレイを作ることが困難である。また、機械的操作によるため、少量のチップを作るのには適しているが、大量のチップを作るのには適さない。スポッ

トの大きさが200 μ mから50 μ mになると必要な試料の量は約100分の1で済むという計算もある(文献ネイチャー・ジェネティック・サプリメントVol.21(1999年1月、p15~19;Vivian G.Cheung他)。従って、マイクロアレイの実用化にあたっては、スポットをどれ位小さくして高密度のアレイを形成できるかは、解決すべき極めて重要な問題の1つである。

【0006】大量の遺伝子・蛋白質の機能解明が行われ、これらの知見を新薬の開発・疾患の診断・個々の患者への最適な薬剤の選択等の実際の用途に生かしていくためには、cDNAや蛋白質からなるマイクロアレイをより小さく高密度に、そして安価に作製する方法が必要である。従って、本発明の目的は、別途に調製されたcDNAや蛋白質の試料を対象として、数十 μ mから数 μ mの大きさのスポットから成る高密度マイクロアレイを作製する装置を提供することである。

【0007】PCT国際公開WO98/58745や文献アナリティカル・ケミストリ Vol.71(1999年、p1415~1420及びp3110~3117;モロゾフ他)には、エレクトロスプレー(静電噴霧)により核酸や蛋白質等の生体高分子の生物活性を保持したまま基板上にフィルム状やスポット状に固化する方法・装置が開示されている。また、種々の条件を変える事により極めて小さいスポットを同時に多数作る方法・装置も開示されている。しかし、これらの方法・装置では、既にメッシュ状構造を持つフィルタ等を用いるのみで、多くの試料を目的の位置に配置させるマイクロアレイを作製することはできない。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、これらの知見を発展させ、任意のパターンを持つcDNAや蛋白質の高密度マイクロアレイを作製する装置を提供するものである。本発明によるマイクロアレイ作製装置は、生物学的に活性な複数種類の試料の各々を含む複数の溶液を順次静電噴霧するエレクトロスプレー手段と、このエレクトロスプレー手段から噴霧される溶液中の試料が堆積される複数のサンプルチップを支持する支持手段と、前記エレクトロスプレー手段と前記支持手段との間に配置され、前記複数のサンプルチップの対応する所定の位置に、前記試料を選択的に同時に堆積させるように前記サンプルチップの個数と同数の孔を有するマスク手段と、前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップのそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段と、を具えることを特徴とするものである。更に、本発明によるマイクロアレイ作製装置は、エレクトロスプレーの際に、キャピラリーをエレクトロスプレー中心部へ移動させ高圧電源と接触させた後、PCT国際公開WO98/58745や文献アナリティカル・ケミストリ Vol.71(1999年、p1415~1420及びp3110~3117;モロゾフ他)に開示された方法によって行うこ

とを特徴とするものである。

【0009】また、本発明の第1の実施態様によるマイクロアレイ作製装置は、このエレクトロスプレー手段が、電極を有する単一のキャピラリと、このキャピラリに前記複数種類の試料をそれぞれ含む複数の溶液を順次に供給する液体供給手段とを具えることを特徴とする。また、必要に応じて、キャピラリを或る溶液の噴霧後、次の溶液の供給前に洗浄する洗浄手段を設けても良い。更に、本発明の第2の実施態様によるマイクロアレイ作製装置は、前記エレクトロスプレー手段が、それぞれが前記複数の試料を含む複数の溶液を収容し、それぞれが選択的に静電噴霧用電源に接続される電極を有する複数のキャピラリを保持する複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段と、これら複数のマルチキャピラリカセットを順次に切換えてエレクトロスプレー位置へ搬送する手段とを具えることを特徴とする。更に、本発明によるマイクロアレイ作製装置は、両実施態様共に、前記エレクトロスプレー手段に、静電噴霧を行うにあたり、前記キャピラリに加圧空気を供給してキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けたことを特徴とする。更に、本発明によるマイクロアレイ作製装置は、両実施態様共に、静電噴霧を行うにあたり、キャピラリを移動する移動手段を設ける事も可能である。

【0010】また、エレクトロスプレーを補助するために、エレクトロスプレー手段において、静電噴霧を行うにあたり、前記マルチキャピラリカセットの全てのキャピラリに同時に加圧空気を供給してこれらキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けさせることも可能である。また、複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段に、これら保持されているマルチキャピラリカセットに収容されている複数の溶液を温度制御（例えば、冷却）する手段を設けさせることも可能である。これによって、試料の生物学的活性や生物学的機能などを保持することができる。

【0011】

【発明の実施の形態】実施態様1

本発明の第1の実施態様によるマイクロアレイ作製装置としてシングルキャピラリシステムについて説明する。図1に示すように、シングルキャピラリシステムは、キャピラリ11が1本である。本装置は、大きくは、エレクトロスプレー部10、マスク部20、基板支持部30からなる。生物学的に活性な試料を含む溶液をエレクトロスプレーし、マスクを通過させることによって基板の堆積エリア上の所望の位置に堆積させるマイクロアレイ作製装置であって、この装置は、電極を有するキャピラリ11とガードリング12とシールド13を具えたエレクトロスプレー部10と、マスク21及びマスクホルダ22を有するマスク部20と、サンプルチップ31とサンプルチップホルダ32を具えた移動可能な基板支持部30とを有する。本発明によるマイクロアレイ作製装置

は、生物学的に活性な複数種類の試料の各々を含む複数の溶液を順次静電噴霧するエレクトロスプレー手段と、このエレクトロスプレー手段から噴霧される溶液中の試料が堆積される複数のサンプルチップ31を支持する支持手段と、前記エレクトロスプレー手段と前記支持手段との間に配置され、前記複数のサンプルチップの対応する所定の位置に、前記試料を選択的に同時に堆積させるように前記サンプルチップの個数と同数の孔を有するマスク手段と、前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップ31のそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段と、を特徴とする装置である。

【0012】このキャピラリ11（ガラス、プラスチック製等）には、cDNA或いは蛋白質等の溶液を収めることができ、内部に電極を持ち溶液に電気を伝達できる構造であり、かつキャピラリ上部より必要に応じて加圧空気を注入できる。多種類のcDNA或いは蛋白質等をスプレーする場合は、別途装備されるキャピラリ交換装置（図1には示さず）或いは手動により異なるキャピラリ11を順次装着するか、または、コンタミネーションを防ぐため試料の変更毎にキャピラリ11を純水等で洗浄した後、エレクトロスプレーを行う。静電噴霧を行うにあたり、キャピラリを移動させる移動手段を設けることも可能である（図1には示さず）。キャピラリを移動させることによって、一回でより大きな面積、即ち、より大量のサンプルチップに対して、試料を堆積させることができるようになる。移動手段は、キャピラリ側を移動させても、サンプルホルダ及びマスク側を移動させても良く、即ちキャピラリとサンプルチップの相対位置を変えることができれば良い。ガードリング12は、スプレーされたパーティクル（粒子）が散乱するのを防ぐための電極であり電気伝導性の物質により構成される。ES（エレクトロスプレー）装置全体は、ケース14で覆われ、このケース14によって外部の空気攪乱や湿度からスプレー部分全体を保護する。シールド13は、絶縁体或いは誘電体（プラスチック、ガラス等）から構成され、スプレーされたパーティクルの広がりを均一にする役割を持つ。

【0013】ケース14には乾燥空気等の清浄かつ低湿度の気体を導入する乾燥空気入り口15を設け、乾燥空気を導入することによってスプレーされたパーティクルの乾燥を促進するとともに汚染を防止する。サンプルチップホルダ32は複数のサンプルチップ31（マイクロアレイ）を固定するホルダであり、サンプルチップ31を真空吸着、静電吸着等の方法により固定し、マスク21との相対位置が正しく保たれるようにする。サンプルチップ31とマスク21とを正確に平行に保つことにより、サンプルチップ31とマスク21との距離（ギャップ）を一定に保つ機能を持つ。XYステージ33は、サ

ンプルホルダ32をXY平面内で駆動させることによりサンプルチップ31とマスク21の相対位置を変化させ所望の位置に試料スポットが形成されるように制御する。

【0014】実施態様2

本発明の第2の実施態様によるマイクロアレイ作製装置としてマルチキャピラリシステムについて説明する。図2に示すように、マルチキャピラリシステムは、前述したシングルキャピラリシステムよりも多種類のcDNAや蛋白質等を効率よく静電噴霧しクロスコンタミネーションの無い試料スポットを形成するために複数のキャピラリ51と一緒に装着し自動的に静電噴霧する対象物質を切り替えるのに適したシステムである。マルチキャピラリカセット52は、複数のキャピラリ51と一緒に固定させ、それぞれのキャピラリ内の電極に電氣的接続を行うための配線及び多配線コネクタ53及び加圧のための気体供給経路を持っている。これにより、ESD電装ユニット54（高電圧発生・スイッチング）から供給される多配線高電圧ケーブル55の電圧を電氣的に切り替えることにより静電噴霧される物質を選択することが可能であり、高速に多種類の物質を切り替えて静電噴霧しスポットを形成することが可能となる。

【0015】多配線コネクタ53は多配線高電圧ケーブル55と接続されており、マルチキャピラリカセット52の装着によって、高圧電源とキャピラリ内の電極との電氣的接続を行うことができる。ESD（静電気放電）電装ユニットは、エレクトロスプレイに必要な高電圧を発生し多配線高電圧ケーブル55、多配線コネクタ53を通じての高電圧の切り替え（スイッチ）による静電噴霧物質の切り替えを制御する。高圧電源は、静電噴霧するサンプル溶液に供給される高電圧（2000～4000V）以外にもガードリング（図2には示さず）、コリメーティングリングに必要とされる高電圧（500～3000V程度）の供給も行う。

【0016】ケース56は、シングルキャピラリシステムと同様にエレクトロスプレイを外乱から保護する。大型シールド57は、絶縁体或いは誘電体のメッシュ状のもので構成されており、静電噴霧されたパーティクルの分布を均一にする効果を持つ。キャピラリ自動交換装置58は、ロボットアーム或いはXYZステージ等で構成され、エレクトロスプレイ部とマルチキャピラリカセット格納場所59との間を移動可能であり、マルチキャピラリカセットを交換する。また、キャピラリ51に対するサンプル溶液の供給は、格納場所59に装備された供給装置で行うか或いは別途用意されたサンプルパレット60から自動交換機により吸引する。

【0017】マルチキャピラリシステムにおいては、各キャピラリと、対象となるマスクや基板との相対位置が異なるが、キャピラリとマスクや基板との距離が十分にあればパーティクルは均一に分散し、各チップ上の堆積

エリアに均一に堆積させることができる。もちろん、各キャピラリをエレクトロスプレイ部の中心部分に移動させ、そこでエレクトロスプレイを各キャピラリ毎に順次行うような装置を構成させることも可能である。シングルキャピラリシステムと同様にマルチキャピラリシステムにおいても、静電噴霧を行うにあたり、キャピラリを移動する移動手段を設けることが可能である（図2には示さず）。

【0018】マスク構造体40は、静電噴霧によってキャピラリから放出されたパーティクル（粒子）を各スポットに集め、所望の大きさのスポットとして所望の位置へ堆積させる働きを持つ。マスク40はシングルキャピラリシステム及びマルチキャピラリシステムで共通に利用可能であり、マスク40は、キャピラリ側から順次に絶縁体層41、電気導電体層42、絶縁体層43、マスク層44（絶縁体マスク層）を積層させたものである。絶縁体層41は、エレクトロスプレイの初期に荷電された粒子が付着することにより帯電し、静電的な反発により、その後の粒子の付着を防ぎ、スプレイされた材料が微小孔内に集中するように働く。また、マスク構造体全体として、エレクトロスプレイ手段に対向する側の孔のサイズを、サンプルチップ側（基板支持部側）の孔のサイズよりも大きくすることによって、試料粒子を収束させる効果がある。電気導電体層42であるコリメーティングリングは、金属等の電気導電体で形成されており、中間的な電圧を加えることにより粒子と静電的に反発し、粒子を小孔の中央に集めるような磁界を発生させ、補集効率を向上させる働きを持つ。絶縁体層43は、コリメーティングリングと後述するマスク層44を絶縁する働きも持つ。

【0019】マスク層44は、マイカ、石英ガラス等を材料とする絶縁体或いは誘電体からなる薄い層（10～数100 μm ）で形成され、目的とするスポットとほぼ同じ大きさの孔44a（孔径数 μm ～100 μm ）を持つ。このマスク層44も、絶縁体層41、絶縁体層43と同様に荷電粒子が付着して、静電的な反発によってパーティクルを孔の中に集める働きをするものと考えられる。スペーサ45は、マスク構造体とサンプルチップ（サンプルホルダ）が直接接触しないように間隔を保つためのものであり、厚さ数 μm から数十 μm 程度のプラスチック、金属或いはガラス等の絶縁体から構成される。一枚のマスクには、約十～数万個のマスク孔を設けることができ、これにより多数個のサンプルチップを同時に形成することができる。

【0020】即ち、通常は、マスクの孔の数と並べるサンプルチップの個数を同数にして、複数個のチップを一回の作業で作製する。サンプルチップとしては、光学ガラス等の表面に導電性の物質（ITO（Indium Tin Oxide）、金属薄膜等）をコーティングしたもの、または金属板、ソーダガラス（導電性ガラス）、及び導電性プラ

スチック等が用いられる。但し、一般的には絶縁体であると考えられるプラスチック類であっても通常は僅かな導電性を有するため、導電性のコーティング剤を塗布することなく基板として用いることは可能である。従って、基板に適さないものは、実際にはフッ素樹脂、石英ガラス等に限られる。また、これらの導電性の部分等は、サンプルホルダ等を介してアースされている。各チップ上に堆積した粒子の電荷を抜く必要があるからである。本装置例では、チップ側の位置を移動させて、チップの堆積エリアを調整しているが、マスク側の位置を移動させても良い。また、透明ガラスの上に光によって導電性を示す物質をコーティングして、下部から光を照射することによって各チップの堆積エリアを移動させるような装置（この場合、マスク部は不要となる）とすることも可能である。チップのサイズ等は、様々なバリエーションが考えられ、例えば、チップサイズ：10mm×10mm、一度にスプレー可能なサンプルチップの個数：100個（10×10）～数千個（33×33程度）、スポットの数：1,000個～100,000個、スポットサイズ：直径10ミクロン～50ミクロン程度の円形、スポットのピッチ：20ミクロン～100ミクロンが考えられる。スポットのサイズを大きくすることは容易であるが、その分チップの大きさが大きくなるか、スポットの数が減少することとなる。サンプルとしては、一般的には、タンパク質として、酵素、精製レセプター、モノクローナル抗体、抗体フラグメント等が挙げられる。また、DNA或いはcDNAおよびそのフラグメント、各種有機高分子化合物、或いは、膜内レセプター、ウイルスなどの微小パーティクルもサンプルとして利用できる。

【0021】本実施例の場合は、1枚のマスクに100個の孔が空いているものを使用する。従って、サンプルホルダには10×10=100個のチップ（マイクロアレイ）を並べる。キャピラリー収納器具として、96ウェルを使用し、各々のキャピラリーには異なる種類のサンプル溶液を収める。全部で10000個のスポットを作製するため10000種類のサンプル溶液とこれを収めた105個の96ウェルのマルチキャピラリーカセットを用意する。チップは、10mm×10mmのものを使用し、直径20μmのスポットを80μm間隔で形成させる。従って、1枚のチップには10000個のスポットを形成させる。1個のスポットを作製するのに約10秒かかり、このチップ1個に10000個のスポットを作製するには約28時間かかる。即ち、約28時間で1万個のスポットを持つチップを100個作製することができる。

【0022】また、このマスク構造体の全体の構造は、その構成から製作が容易な構成となっている。製作の工程は以下の通りである。

(1) 絶縁体（PMMA、フッ素樹脂等）、金属（ア

ルミニウム、銅等）及び絶縁体を順次積層する。

(2) 積層されたプレートに上方からエンドミル等の工具により円錐形の孔を開ける。この状態で、コーティングリング電極（金属）が上方に向けて露出した状態となる。

(3) マイカ、石英ガラス等のマスクに、アブレイシブジェット、エッチング或いは微細機械加工等に方法により微細孔を多数形成し、これを(2)で形成された積層プレートに張り合わせる。

(4) 更に下部にスペーサを張り合わせ、マスク構造体を完成させる。

【0023】図4に示すマルチキャピラリーカセット70は、キャピラリー保持ベース71（PMMA等のプラスチック等）に、ガラス或いはプラスチック等のキャピラリー72を複数取り付け付けた構造となっている。各キャピラリーには（多配線）電気コネクタ73より配線74が施され、キャピラリー内の電極と接続されている。各キャピラリーには、各々異なる種類のサンプル溶液が収められる。また、これとは別途に加圧空気の入り口75及びその流路75を持っており、静電噴霧時にはサンプル溶液の加圧、或いは吸引時にはサンプル溶液の減圧を可能としている。この加圧、減圧については、本実施例の装置構成では、各キャピラリーに対して同時に加圧、減圧を行う。即ち、キャピラリーの加圧によって、各キャピラリーの先端にサンプル溶液を搬送して、静電噴霧を行い易い状態にするためのものである。この加圧は必ずしも必要は無いが、エレクトロスプレーがし易い状態を作り出すために補助的に用いられる。このようにキャピラリー先端にサンプル溶液を搬送した状態で、キャピラリーの1つに電圧をかけると、静電的な力によって、このキャピラリー先端部からサンプル溶液が微小液滴状態で飛び出す。もちろん、この加圧を各キャピラリー毎に制御して、例えば、各キャピラリー1本ずつ加圧をかけて、それと連動して同時にその加圧したキャピラリーに対して電圧をかけるという構成をとることも可能である。このマルチキャピラリーカセット70は、通常はディスポーザブルであり、通常は洗浄を要しないが、洗浄手段を設けて再使用することも可能である。サンプル溶液は、図2に示すようなサンプルパレットから同時に多種類のサンプルを吸引しても良いし、予めサンプル溶液が収められたキャピラリーを保持ベースに取り付けても良い。

【0024】図5に示すように、シングルキャピラリー80は、ガラス或いはプラスチック等からできている構成された細い（数μm～数十μm）先端を持つ単一のキャピラリー81（直径1～数mm程度）と電極としての導電性ワイヤ82（プラチナ等）とキャピラリー保持具83より構成され、このキャピラリー内には、サンプル溶液を収めることができる。キャピラリー保持具83は、通常導電性ワイヤ82と電氣的に接続され、エレクトロスプレー用の高圧電源へ接続される。キャピラリー保持具83の上

部には、エレクトロスプレイを補助する加圧空気の導入やサンプルをキャピラリ先端から供給する場合の減圧を行うことができるように入り口84が設けられており、これによりサンプルを連続して供給することができる。多種類のサンプルを使用する場合は、各種類毎にキャピラリを交換するか、または純水を吸引、排出を行うこと等によって洗浄を行う。但し、スクリーニング実験等を目的とする等の場合は、多少のコンタミネーションは問題とならないため、キャピラリ交換、キャピラリ洗浄は必要でない。

【0025】図6は、マルチキャピラリシステムの電気接続図を示すものである。マルチキャピラリシステムにおいては、複数のキャピラリ90、高電圧スイッチ91（電装部に内蔵）及び高圧電源V1、V2、V3、ガードリング92、マスク構造体93、サンプルチップ94を並べた基板支持部より構成される。サンプルチップ94の表面は、導電性の物質によってコーティングされているか、または導電性の物質でできており、0V（グランド電位）に接続されている。マスク構造体93は、サンプルチップ94のすぐ上方に位置し、ガードリング電極95は、コリメーティング電圧V3に接続されている。ガードリング92は、V2に接続されており、キャピラリ90のうち静電噴霧すべき部分に高電圧スイッチ91を介してエレクトロスプレイ電圧V1が供給される。3種類の電圧は、通常 $V1=2000\sim5000V$ 、 $V2=2000\sim5000V$ 、 $V3=500\sim3000V$ 程度となっており、 $V1\geq V2>V3$ の関係を持つ。順次電圧がスイッチされるに従い、下方のマスク構造体93がXY（或いはXYZ）ステージにより駆動され所望の位置に所望の大きさでサンプルのスポットが形成される。これを繰り返すことにより所望の個数、サイズのスポットを持つチップを同時に複数個作製することが可能となる。

【0026】図7は、シングルキャピラリシステムの電気・配管接続を示す図である。前述したマルチプルキャピラリシステムは複数のキャピラリを擁するのに対し、シングルキャピラリシステムは、1本のキャピラリ100に順次サンプル溶液を供給することによりマイクロアレイを形成させるものである。このシングルキャピラリ100の後方には、送液ポンプ101とサンプル溶液を順次吸引するためのサンプラー102が装備されており、cDNAや蛋白質のサンプル溶液103を順次供給することができる。この場合、送管の径が十分に小さいため、各サンプル溶液はそれぞれの層を形成し、サンプル同士が混合することは無い。マイクロアレイの形成は、静電噴霧されるサンプル溶液が変わる毎にXY（或いはXYZ）ステージにより新たな位置にサンプルチップ104またはマスク105を移動し、所望の堆積エリアにスポットを形成させることにより行う。この場合も、スクリーニング実験等を目的とする等の場合には、

多少のコンタミネーションは問題とならないため、キャピラリ交換・洗浄をせずに順次サンプル溶液を吸引して、エレクトロスプレイを行うか、または、サンプル溶液の間に純水を洗浄液として取り込み、サンプル溶液をスプレー後、この純水をスプレーしてキャピラリ内と送管内とを洗浄することも可能である。この場合、洗浄に用いられた純水は、キャピラリ内から加圧空気で放出された後、蒸発してしまうため洗浄液を回収する機構などは一般的に必要ではない。

【0027】図8は、XY或いはXYZステージによるマイクロアレイ形成時の駆動方法を示す図である。即ち、図8では、マイクロアレイ形成時のマスク構造体とサンプルチップの相対的な移動の様子を示している。前述したようにマスク構造体下部にはスペーサが装着されているが、これはマスクとサンプルチップ間の距離を適当にとり、マスクと既に形成されたcDNAや蛋白質のスポットに接触し損傷或いはコンタミネーション起こさないよう働くものである。このため、エレクトロスプレイ時にはスペーサーとサンプルチップ表面が接触している。スペーサの厚さは、スポットの高さに応じて決定される。また、スペーサは、既に堆積された試料スポットと干渉しないような形状及び寸法にデザインされる。マイクロアレイ形成時の移動方法には、XY平面内のみで動く方法（図8A）とXY平面内及びZ方向（マスクが離れる方向）に移動する方法（図8B）の2方法が考えられる。前者は、サンプルチップ表面及びスペーサが比較的耐摩耗性に優れた材料で形成されている場合に有効な方法であり、Z方向の制御を必要としないため、構造を簡素にできる。一方、後者の方法は、スペーサが移動することによってサンプルチップ或いはスペーサの表面が損傷される可能性がある場合に適応される。

【0028】XY平面内駆動法（図8A）

（1）開始時に、マスク構造体はサンプルチップの所定の位置に位置決めされている。

（2）エレクトロスプレイによりスポットを形成する。

（3）XYステージを駆動することにより、XY平面内でサンプルチップを移動させ、次のスポット位置へと移動する。

（4）新たにエレクトロスプレイによりスポットを形成する。

上記（3）、（4）を繰り返すことにより必要な数のスポットを形成する。

【0029】XYZ駆動法（図8B）

（1）開始時に、マスク構造体はサンプルチップの所定の位置に位置決めされている。

（2）エレクトロスプレイによりスポットを形成する。

（3）Zステージに駆動によりマスク構造体とサンプルチップを離す。

（4）XYステージの駆動により、XY平面内でサン

ルチップを移動させ、次のスポット位置に移動する。

(5) Zステージの駆動によりマスク構造体とサンプルチップを接触させる。

(6) エレクトロスプレーによりスポットを形成する。

(7) 上記(3)、(4)を繰り返すことにより必要な数のスポットを形成する。

上記移動は、サンプルチップがXY或いはXYZステージ上に搭載され、マスクが固定されているという仮定の下で説明を行っているが、サンプルチップ、マスク構造体の相対位置が変化すれば良いため、サンプルチップ或いはマスク構造体のいずれかをX軸、Y軸、Z軸方向に駆動することによっても可能である。

【0030】図9は、XY平面内でのマスクの移動方法とスポット形成の順序を示している。図の左上部に示すように、マスクを上から見ると多数の微細孔を持つマスク構造体とその下方にサンプルチップ110が配置されている。サンプルチップ1個を拡大すると、微細孔111を持つマスク構造体の裏側にスペーサ112が配置されている。断面方向の移動の様子は図8で説明した通りであるが、XY方向の移動に際しても、既に形成されたスポットを損傷或いは汚染(コンタミネーション)しないようにマスク構造体とサンプルチップの相対移動を正しく制御する必要がある。図のようなスペーサ112を持つマスク構造体の場合のスポット形成手順を示す。

【0031】(1) サンプルチップ110の左上部に、マスクの微細孔111が位置決めされる。

(2) エレクトロスプレーによりスポットを形成する。

(3) マスクを移動する。

(4) 2番目のスポットをエレクトロスプレーによって形成する。

(5) 移動(3)とスポット形成(4)を繰り返し行い、サンプルチップ上に多数のスポットを形成する。その際に、スペーサが既に形成されたスポットに接触しないように軌跡を制御する。

図の場合、サンプルチップの左上から右に向かってスポット形成を行い、サンプルチップの右端部まで形成を完了した時点で、1列下側の左側のスポットから形成を開始する。これにより既に形成されたスポットにスペーサ112が接触することなく多数のスポットを平面状に形成することができる。以上のような、スポット形成に順序を示す軌跡とスペーサの関係は本図に示された形状に限らず様々な組み合わせが考えられる。

【0032】

【発明の効果】本発明の利点をまとめると、

(1) 別途に調製されたDNA、蛋白質その他の化合物に適用できる。

(2) 短時間で同時に多くのスポットを形成させ、同時に多数のサンプルチップを作製することができる。

(3) 極めて小さいスポット(1~2 μ m)も作製す

ることができるので高密度のチップを作製できる。

(4) 基板の移動を機械的に制御しているため、スポット間隔を短くでき、これによって高密度のチップを作製できる。

(5) 必要なサンプル量が少ない

(6) 従って、最終商品としてのチップの価格も現在のレベルから相当低減できる。

上述したように、本発明は様々なDNA・蛋白質に適用できるため、多くの用途がある。

【0033】大別すれば、

(1) 遺伝子解析(発現モニタリング、塩基配列決定等)

(2) 蛋白質の機能解明

(3) 診断薬(遺伝子診断、酵素のタイピング、アレルギーの特定、感染菌の同定・タイピング等)

(4) 疾患治療(患者の遺伝的・生理的状态に合った最適薬剤の選択等)

(5) 医薬品等のスクリーニング(多元的なHigh-Throughput Screeningが可能)

(6) 分析(化合物の毒性、環境分析、食品の微生物コンタミネーション分析等)

等があるが、将来、更に広い分野での応用が期待される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明によるシングルキャピラリシステムの構成を示す斜視図である。

【図2】 本発明によるマルチキャピラリシステムの構成を示す斜視図である。

【図3】 マスクの断面図及び分解斜視図である。

【図4】 マルチキャピラリカセットの構造を示す斜視図である。

【図5】 シングルキャピラリの構造を示す斜視図である。

【図6】 マルチキャピラリシステムの電気接続図である。

【図7】 シングルキャピラリシステムの電気・配管接続図である。

【図8】 XY或いはXYZシステムとマイクロアレイ形成時の駆動方法を示す図である。

【図9】 XY平面内でのマスクの移動方法とスポット形成の順序を示す図である。

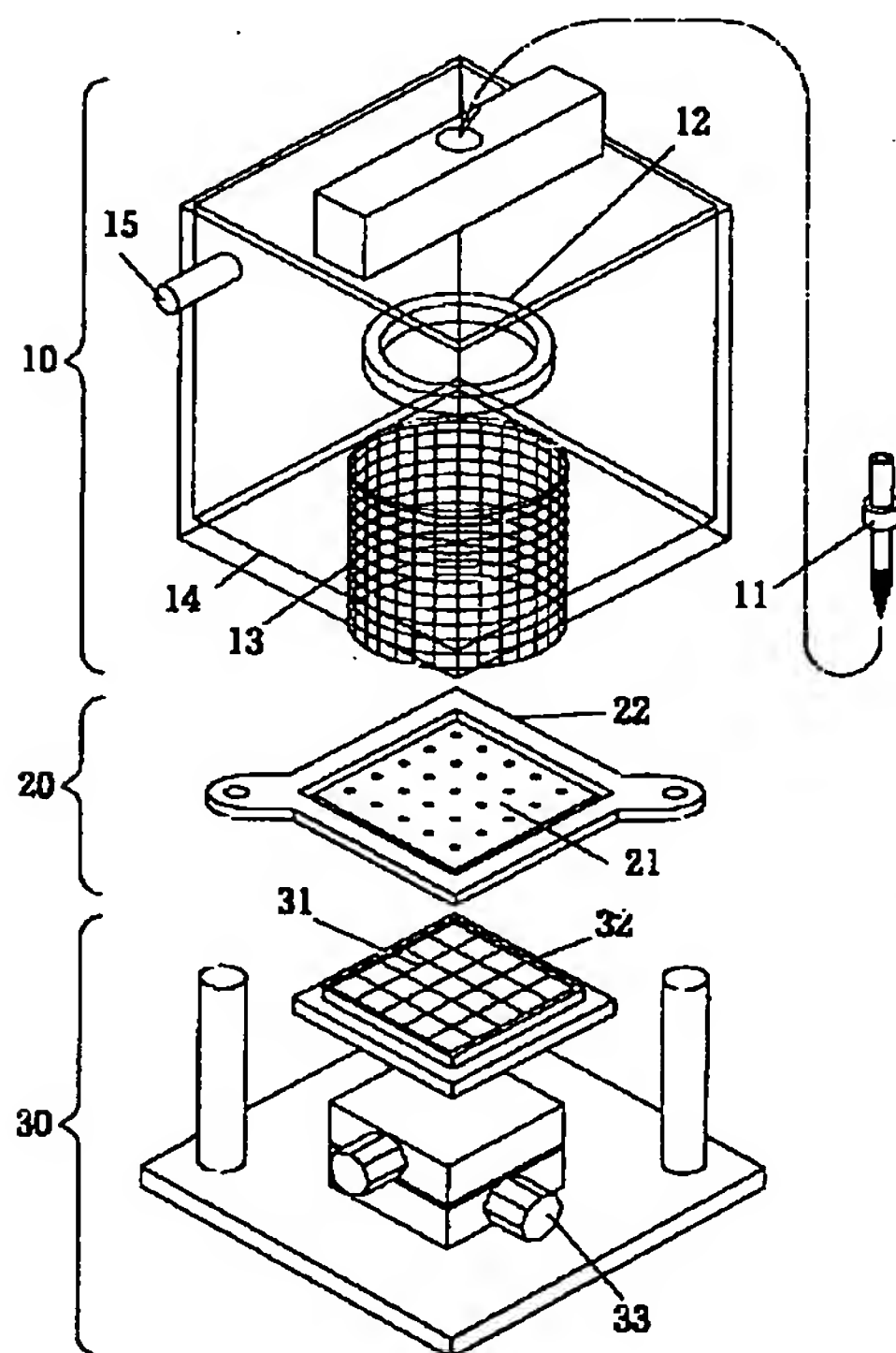
【符号の説明】

10 エレクトロスプレー部、20 マスク部、30 基板支持部、11 キャピラリ、12 ガードリング、13 シールド、14 ケース、15 乾燥空気入り口、21 マスク、22 マスクホルダ、31 サンプルチップ、32 サンプルチップホルダ、33 XYステージ(或いはXYZステージ(手動または半自動))、51 キャピラリ、52 マルチキャピラリカセット、53 多配線コネクタ、54 ESD電装ユニット(高電

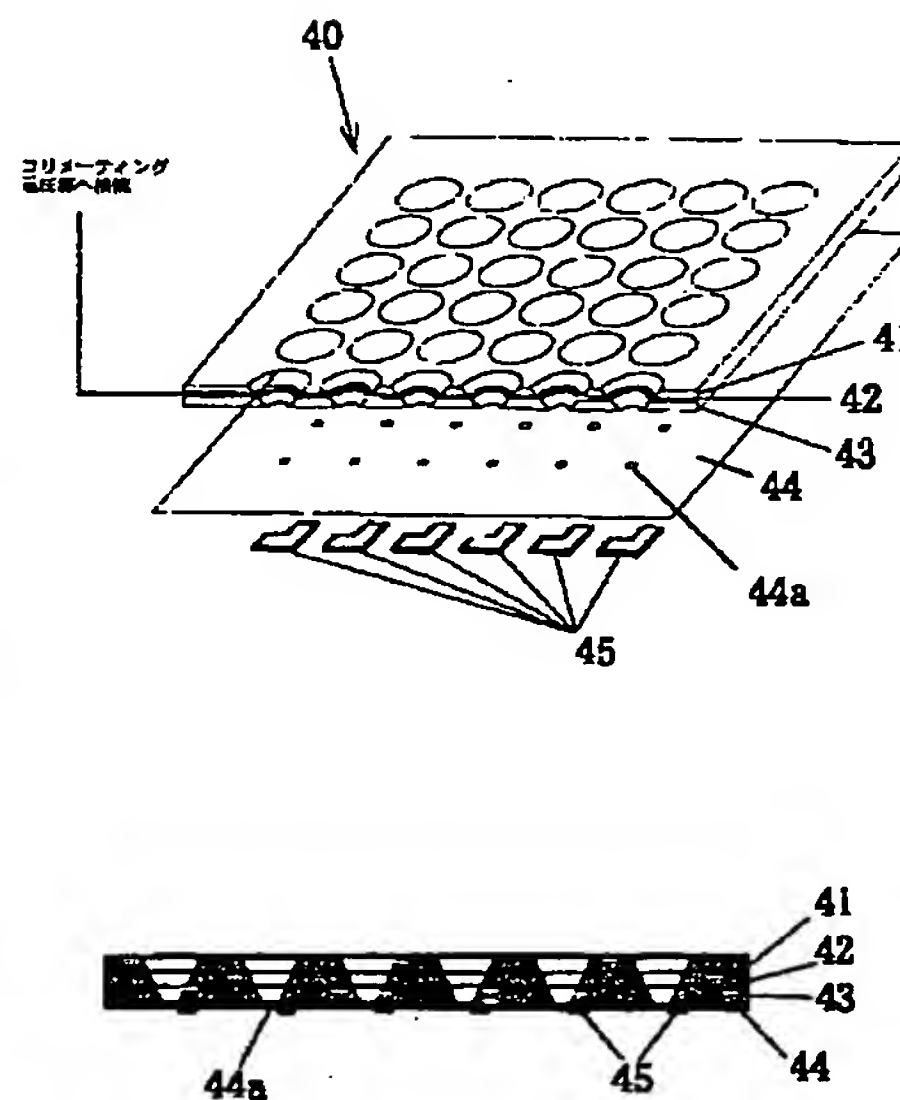
圧発生・スイッチング)、55 多配線高圧ケーブル、56 ケース、57 大型シールド、58 キャピラリ自動交換ユニット、59 キャピラリカセット格納場所・サンプル溶液供給装置、60 サンプル溶液パレット、62 サンプルチップ、63 サンプルチップホルダ、64 XY(Z)位置決めステージ、40 マスク構造体、41 絶縁体層、42 電気導電体層、43 絶縁体層、44 マスク層(絶縁体マスク層)、44a 孔、45 スペーサ、70 マルチキャピラリカセット、71 キャピラリ保持ベース、72 キャピラリ、73 多配線コネクタ、74 各キャピラリへの電気配線、75 加圧空気入り口、76 加圧空気流路、77 サンプル溶液、80 シングルキャピラリ、81 キ

ャピラリ、82 導電体ワイヤ、83 キャピラリ保持具、84 加圧空気・サンプル溶液入り口、90 キャピラリ、91 高電圧スイッチ、92 ガードリング、93 マスク構造体、94 サンプルチップ、95 ガードリング電極、96 導電性ワイヤ、97 サンプル溶液、V1 エレクトロスプレー高電圧、V2 ガードリング電圧、V3 コリメーティング電圧、101 送液ポンプ、102 サンプラー、103 サンプル溶液、104 サンプルチップ、105 マスク構造体、106 ガードリング、107 高電圧スイッチ、108 導電性ワイヤ、110 サンプルチップ、111 マスク孔、112 スペーサ、113 コリメーティング電極

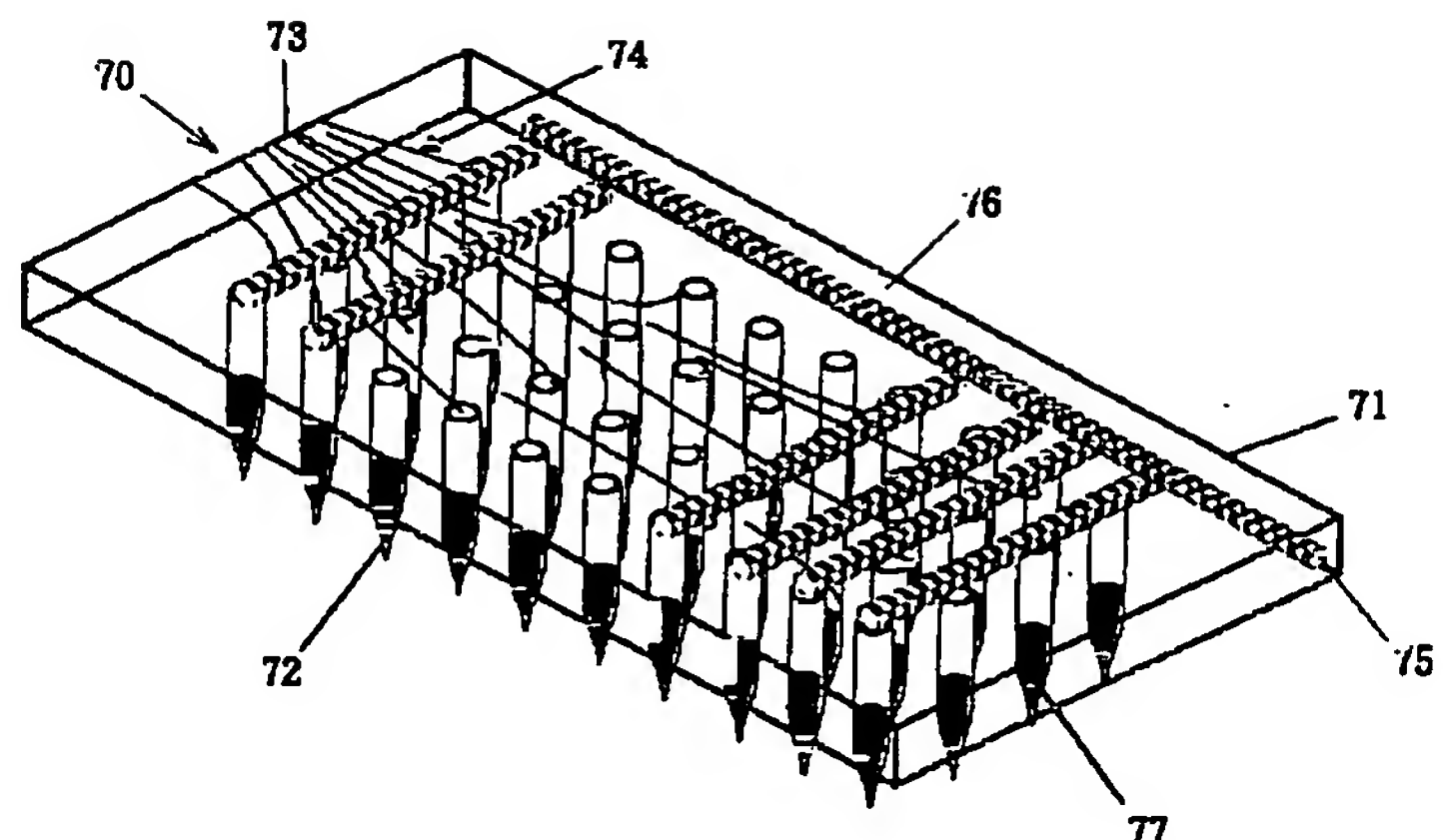
【図1】



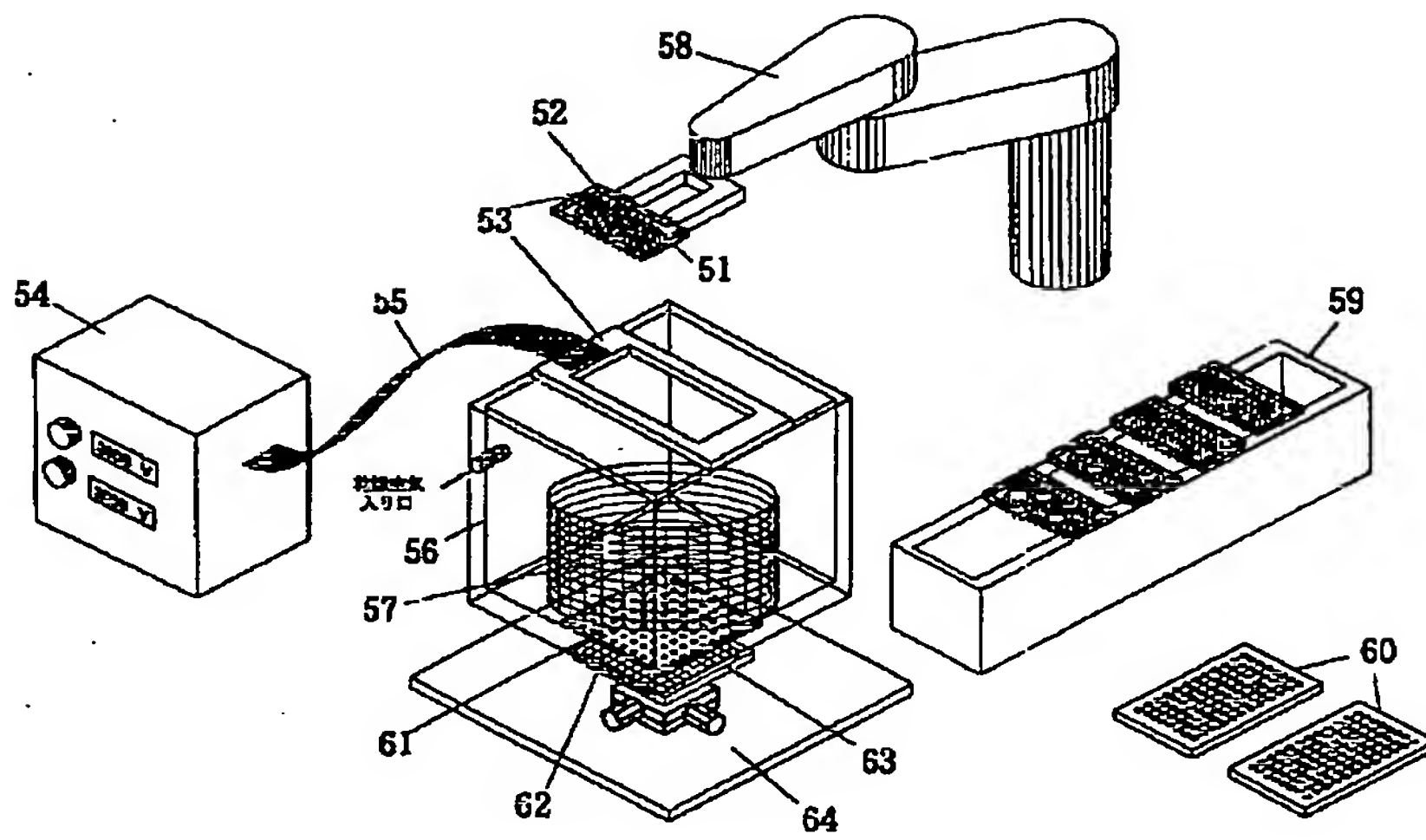
【図3】



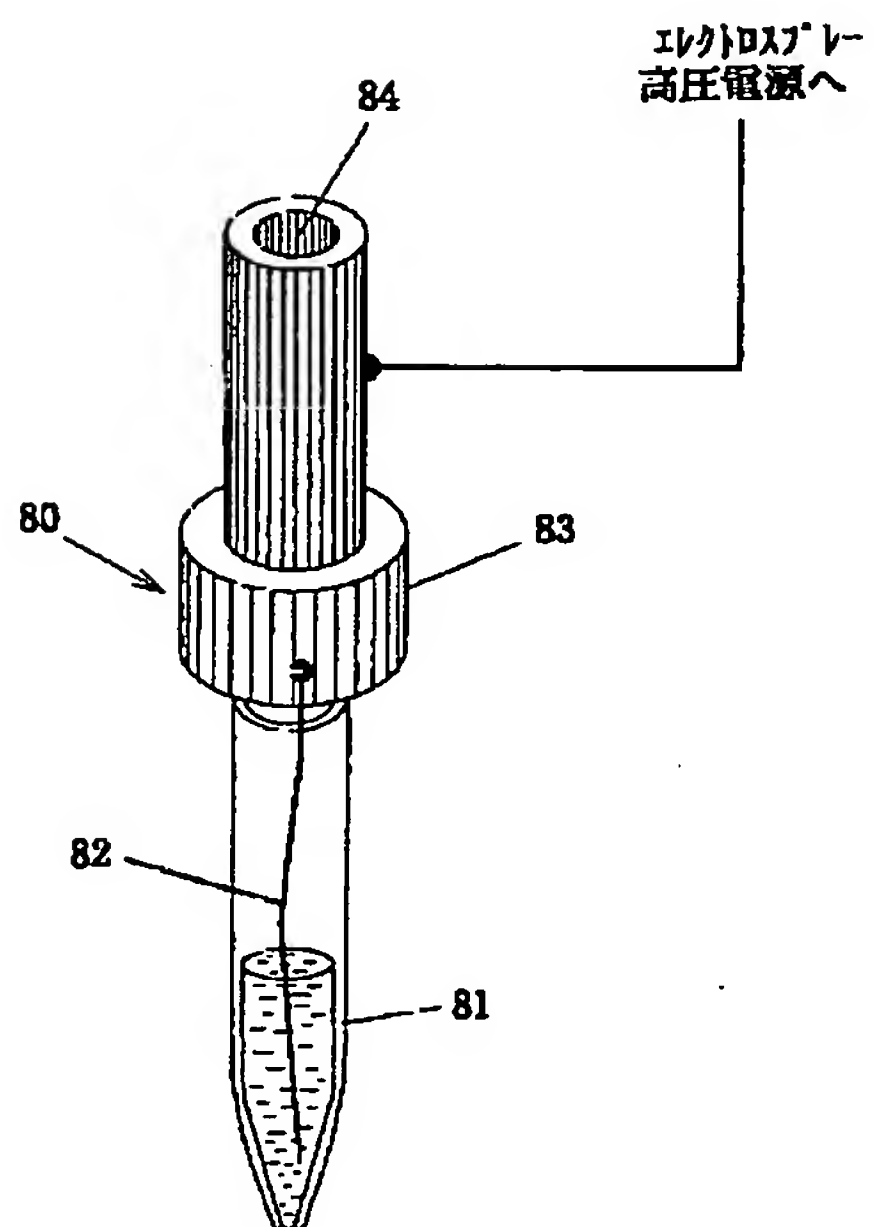
【図4】



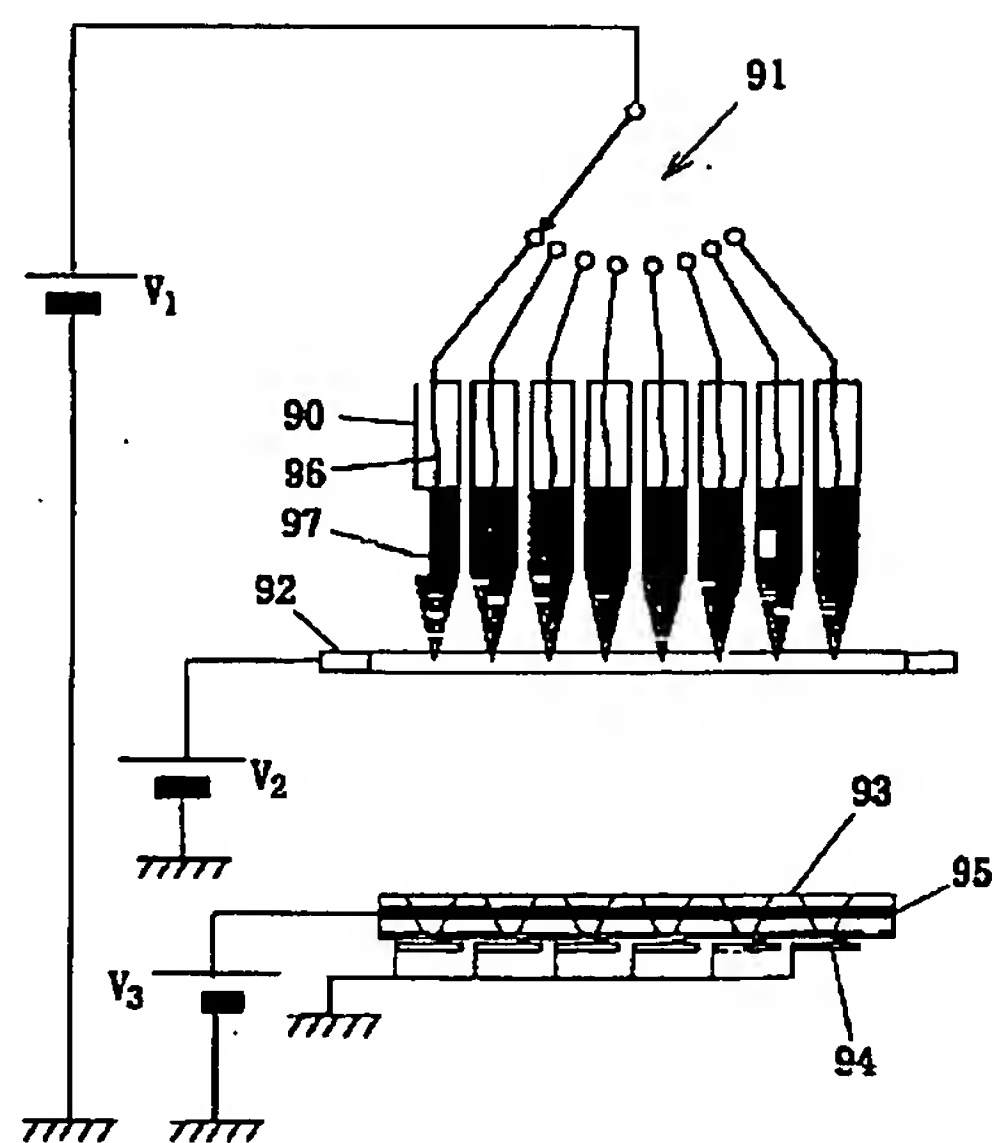
【図2】



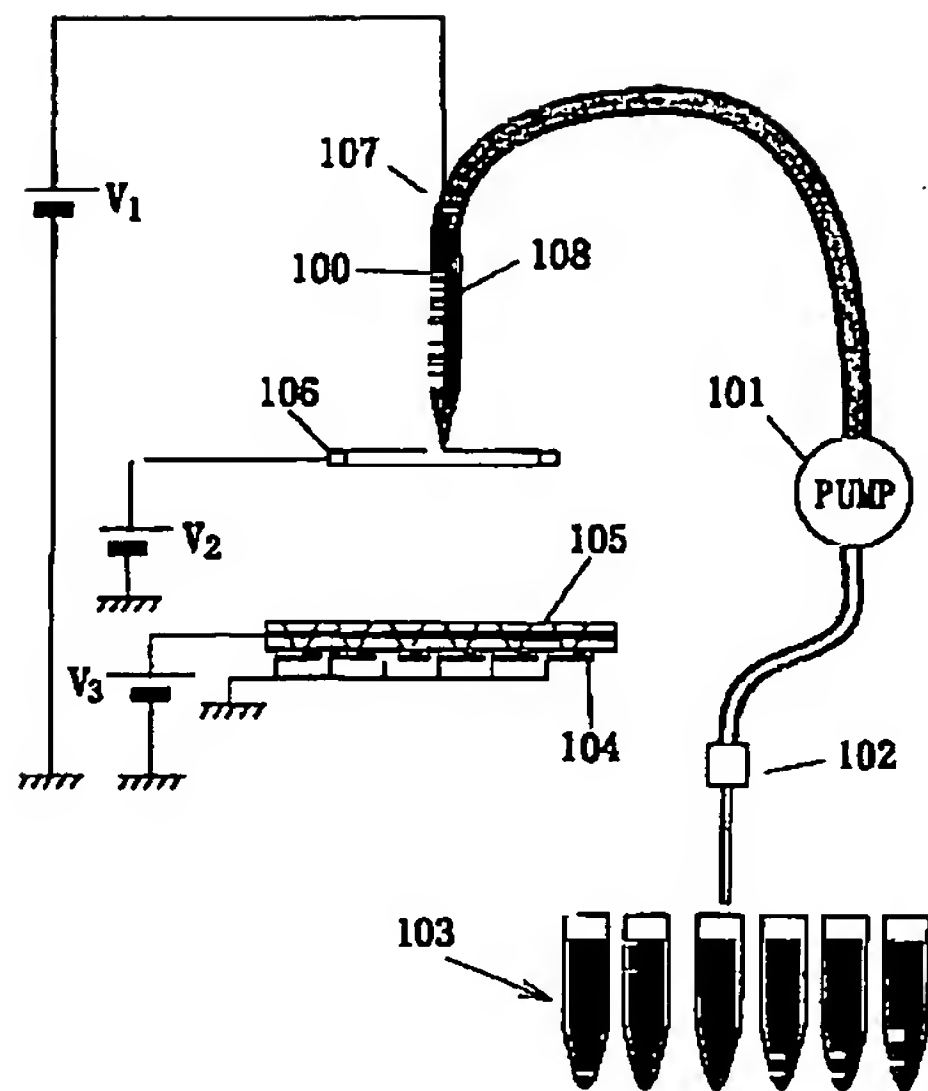
【図5】



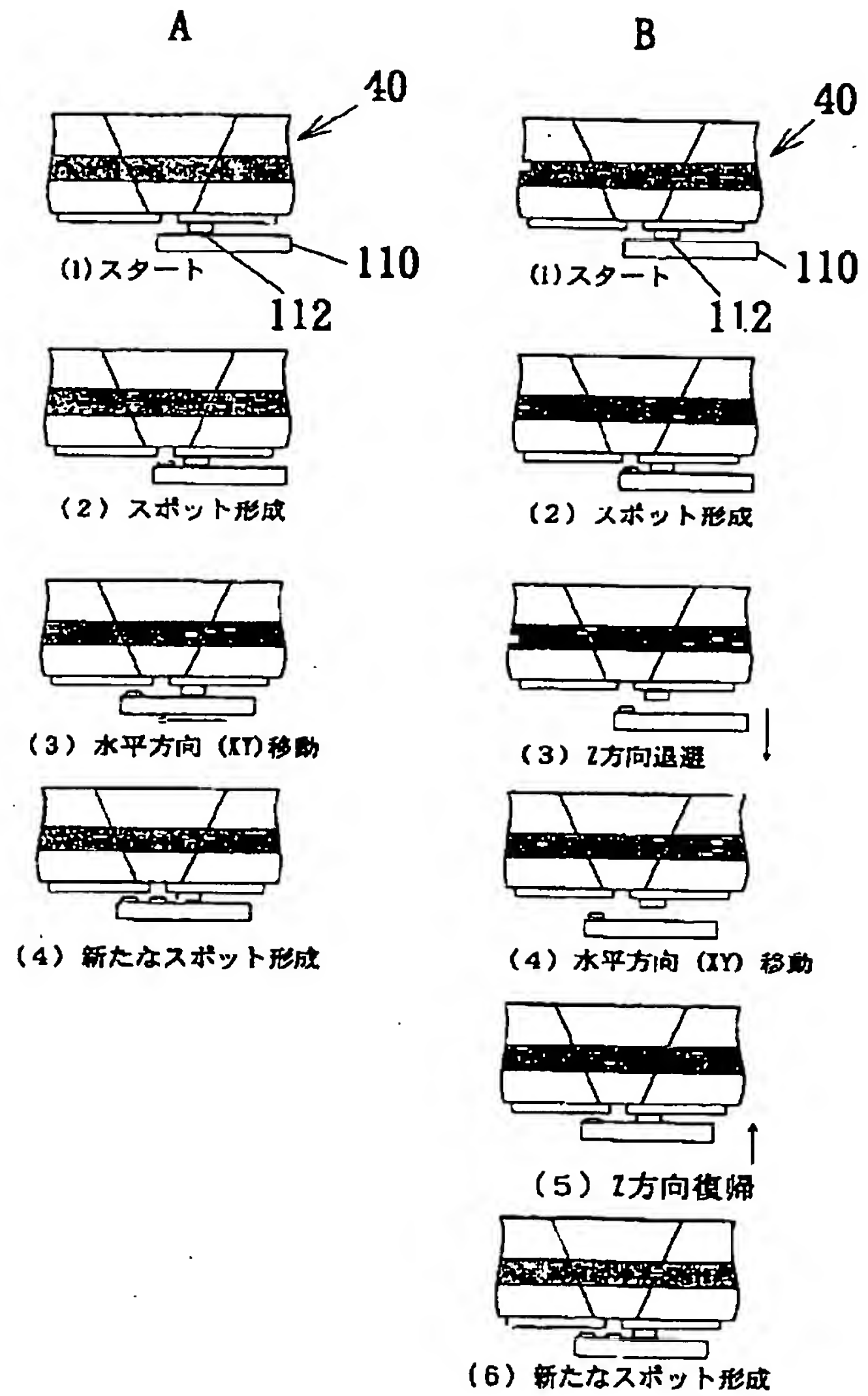
【図6】



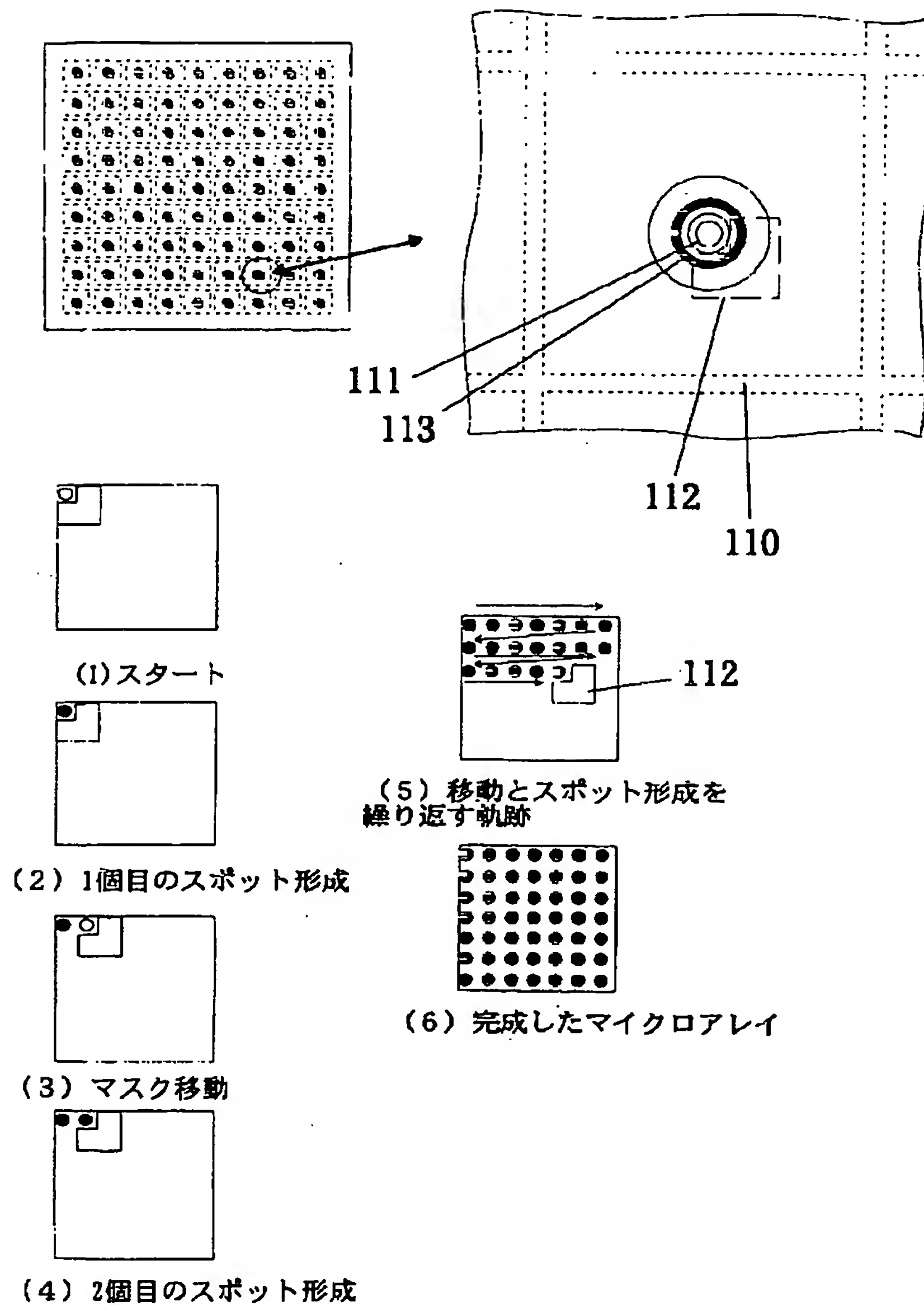
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(72)発明者 井上 浩三
東京都渋谷区広尾1-11-5-1403 エ
ス・ティ・リサーチ株式会社内

Fターム(参考) 2G058 AA09 CC09 EA11

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.